

## Reações adversas locais e sistêmicas à imunoterapia alérgeno-específica para ácaros em pacientes de ambulatório especializado de Hospital Universitário em São Paulo

*Local and systemic adverse reactions to allergen-specific immunotherapy for mites among patients seen at a university hospital's specialty outpatient clinic in São Paulo*

Cynthia Mafra Fonseca de Lima<sup>1</sup>, Alessandra Morais da Silva<sup>1</sup>, Giovanna Hernandes y Hernandes<sup>1</sup>, Adriana Teixeira Rodrigues<sup>2</sup>, Jorge Kalil<sup>2</sup>, Clóvis E. S. Galvão<sup>2</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** Relatar e classificar as reações adversas à imunoterapia subcutânea (ITSC) com extratos de ácaros no tratamento de alergias. **Método:** Foram incluídos 38 pacientes que receberam ITSC com extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) isolado ou associado a *Blomia tropicalis* (Blo t). As reações adversas sistêmicas que ocorreram durante o tratamento foram registradas e classificadas de acordo com a WAO – *World Allergy Organization*. Também foram registrados o tratamento instituído e a evolução do quadro. **Resultados:** A média de idade dos pacientes do estudo foi 36 anos. Foram administradas 1.127 doses de ITSC com extrato de Der p. Destas, 87,3% (984) provocaram reação. De acordo com a classificação proposta pela WAO, 35,49% das reações foram Grau 1; 46,85% Grau 2; e 17,6% Grau 3. O tratamento utilizado foi: anti-histamínico em 81,3% das reações, corticosteroide em 81,3%, e beta-agonista inalatório em 70% dos casos. A adrenalina foi administrada em 41% das reações. No grupo que recebeu extrato associado de Der p e Blo t foram administradas 435 doses, das quais 155 (37,47%) resultaram em reações, sendo 78% de Grau 1, e 21,9% de Grau 2. O tratamento utilizado foi: anti-histamínico em 77,2% das reações, corticosteroide em 77,2% e beta-agonista inalatório em 58% dos casos. **Conclusão:** Na população estudada, as reações sistêmicas para Der p de acordo com a classificação da WAO, foram na sua maioria reações Grau 2. Já na imunoterapia para Der p e Blo t associados, as reações de Grau 1 prevaleceram. Embora seja um tratamento seguro, a imunoterapia pode levar ao aparecimento de reações sistêmicas, e deve ser realizada pelo médico especialista, em ambiente adequado e equipado para tratamento de reações sistêmicas.

**Descritores:** Alergia e imunologia, ácaros, imunoterapia, reações adversas.

### ABSTRACT

**Objective:** To report and classify adverse reactions to subcutaneous immunotherapy (SCIT) to house dust mites in the treatment of allergies. **Method:** We included 38 patients undergoing treatment with SCIT using *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) extracts isolated or combined with *Blomia tropicalis* (Blo t). Systemic adverse reactions to SCIT were reported and classified according to World Allergy Organization (WAO) criteria. Treatment details and reaction evolution were also recorded. **Results:** Mean age of patients was 36 years. A total of 1,127 doses of SCIT with Der p extract were administered. Of these, 87.3% (984) caused reactions. The classification of reactions according to WAO criteria was as follows: 35.49% Grade 1, 46.85% Grade 2, 17.6% Grade 3. Treatment consisted of antihistamine in 81.3% of the cases, corticosteroid in 81.3%, and inhaled beta-agonist in 70%. Epinephrine was used in 41% of the reactions. In the group that received Der p and Blo t extracts combined, 435 doses were administered, of which 155 (37.47%) resulted in reactions: 78% Grade 1 and 21.9% Grade 2. Treatment consisted of antihistamine in 77.2% of the reactions, corticosteroids in 77.2%, and inhaled beta-agonist in 58%. **Conclusion:** In the studied population, systemic reactions to Der p were mostly Grade 2 according to the WAO classification. Conversely, reactions to SCIT with Der p and Blo t extracts combined were mostly Grade 1. Even though immunotherapy is considered a safe therapy, it may cause systemic adverse reactions, and should therefore be performed by a specialist physician in an adequate, well-equipped setting for the treatment of systemic reactions.

**Keywords:** Allergy and immunology, mites, immunotherapy, adverse reactions.

1. Faculdade de Medicina da Universidade Anhembi-Morumbi, São Paulo, SP.

2. Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP.

Financiamento FAPESP: Processo N° 2011/11192-2.

Submetido em: 28/06/2017, aceito em: 14/07/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(3):287-92.

## Introdução

A imunoterapia alérgeno-específica (IT) foi introduzida por Noon e Freeman em 1911, quando estes inocularam extrato de pólen em um paciente com rinite alérgica sazonal a pólen. A imunoterapia foi, inicialmente, destinada ao tratamento da rinite alérgica e, atualmente, após conquistar credibilidade e notoriedade, está indicada para o tratamento das doenças alérgicas asma, rinite, conjuntivite, rinoconjuntivite, dermatite atópica induzida por aeroalérgenos e anafilaxia ao veneno de insetos himenópteros (abelhas, vespas e formigas). Consiste na administração de alérgenos em doses crescentes, até que se atinja a dose efetiva para induzir tolerância imunológica em pacientes alérgicos e cessar os sintomas decorrentes das exposições posteriores ao alérgeno em questão. A asma, a rinite e a rinoconjuntivite alérgicas são exemplos de doenças alérgicas que ocorrem de forma crônica por exposição contínua a alérgenos do ambiente, como os derivados de ácaros, polens, animais e fungos do ar. Essas alergias respiratórias, no Brasil, estão associadas, principalmente, à sensibilização aos ácaros da poeira doméstica. A IT pode ser realizada através das vias subcutânea (ITSC) ou sublingual, sendo esta através da mucosa. Para as duas vias, extratos padronizados diluídos em diferentes soluções carreadoras são utilizados. As diluições dos extratos alergênicos deverão ser individualizadas para cada paciente candidato ao tratamento<sup>1,2</sup>.

Este tratamento foi reconhecido em 1998 pela Organização Mundial de Saúde (OMS), como a única modalidade terapêutica capaz de alterar a evolução natural das alergias respiratórias e prevenir o surgimento de asma em crianças com rinite alérgica, além de novas sensibilizações. Apesar de seguro, pode provocar reações adversas locais ou sistêmicas, as quais podem levar ao atraso do tratamento ou, até mesmo, sua interrupção<sup>2,3</sup>.

Ainda não há um consenso sobre o momento mais adequado para o uso da adrenalina no tratamento das reações sistêmicas à IT, que podem variar tanto com relação à gravidade quanto à evolução clínica. As reações podem comprometer apenas um órgão, como no caso da urticária aguda, ou apresentar-se como anafilaxia grave, uma reação sistêmica potencialmente fatal. A evolução clínica e prognóstica também pode variar, não sendo possível prever como irá evoluir um quadro que, inicialmente, pode se apresentar como uma reação leve<sup>3,4</sup>.

O diagnóstico de anafilaxia, de acordo com as diretrizes de 2011, deve ser realizado quando, no mínimo, dois órgãos sistêmicos estiverem comprometidos. No entanto, esses critérios não devem ser utilizados para diagnosticar a anafilaxia que pode, eventualmente, ocorrer durante a realização da IT, pois nessa situação especial, está sendo introduzido um alérgeno para o qual o paciente sabidamente possui IgE específica e resposta de hipersensibilidade prévia. Logo, o retardo no diagnóstico da anafilaxia e do uso da adrenalina durante as reações sistêmicas graves à IT está diretamente relacionado com o aumento da mortalidade<sup>5,6</sup>.

Desta maneira, faz-se necessário ampliar os conhecimentos sobre as características clínicas e evolução destas reações, visando à instituição do diagnóstico e tratamento adequados o mais rapidamente possível. Várias classificações têm sido propostas ao longo do tempo, com o objetivo de padronizar o manejo das reações adversas à IT. A classificação mais recente sugere, pela primeira vez, que apenas o envolvimento de um órgão pode ser indicativo do uso de adrenalina. Ainda, também, propõe o registro do momento em que foi realizado o tratamento com a adrenalina<sup>7,8</sup>.

Apesar de proposta há pouco mais de seis anos (2010)<sup>1</sup>, esta nova classificação vem sendo utilizada com sucesso em alguns países, e poderá trazer informações úteis para uma futura padronização do diagnóstico e tratamento das reações adversas à IT. No entanto, não há, até o momento, um estudo sobre o uso desta nova proposta de classificação das reações adversas à IT no Brasil. O presente estudo propõe o registro e a classificação das reações adversas à ITSC para ácaros apresentadas pelos pacientes do ambulatório especializado de Hospital Universitário em São Paulo, assim como o tratamento instituído, de acordo com os parâmetros atuais, com a finalidade de contribuir para o conhecimento sobre o diagnóstico e manejo das reações adversas à ITSC.

## Métodos

Foram incluídos 38 pacientes de um Serviço Ambulatorial de Imunologia Clínica e Alergia que realizaram tratamento com ITSC para o controle da rinite, asma e conjuntivite alérgicas e dermatite atópica. Neste estudo, consideramos apenas os pacientes que já haviam recebido pelo menos 3 anos de imunoterapia na dose de manutenção.

Os extratos utilizados no tratamento destes pacientes foram de *Dermatophagoides pteronissinus* (Der p) isolado e também sua associação com *Blomia tropicalis* (Blo t) (Immunotech, Rio de Janeiro, Brasil), administrados em concentrações crescentes, atingindo a manutenção com 8 µg/mL de alérgeno principal em ambos os casos. O projeto foi aprovado pelo comitê de ética da instituição e todos os indivíduos assinaram previamente um termo de consentimento livre e esclarecido onde concordam com a sua participação nesta pesquisa.

As reações adversas sistêmicas que ocorreram durante o tratamento com a ITSC foram registradas e classificadas de acordo com a proposta da WAO<sup>1</sup>. Também foi registrado o tratamento instituído e a evolução do quadro clínico.

## Resultados

A média de idade dos pacientes do estudo foi 36 anos (21 a 57 anos), sendo 52,6% do sexo masculino e 47,3% do sexo feminino. Dentre os pacientes incluídos na pesquisa, 36,8% foram previamente diagnosticados com rinoconjuntivite alérgica, enquanto 23,6% com asma, 15,7% com rinite, 13,1% com conjuntivite alérgica, 5,2% com dermatite atópica e, por fim, 5,2% com rinite, asma e conjuntivite em associação.

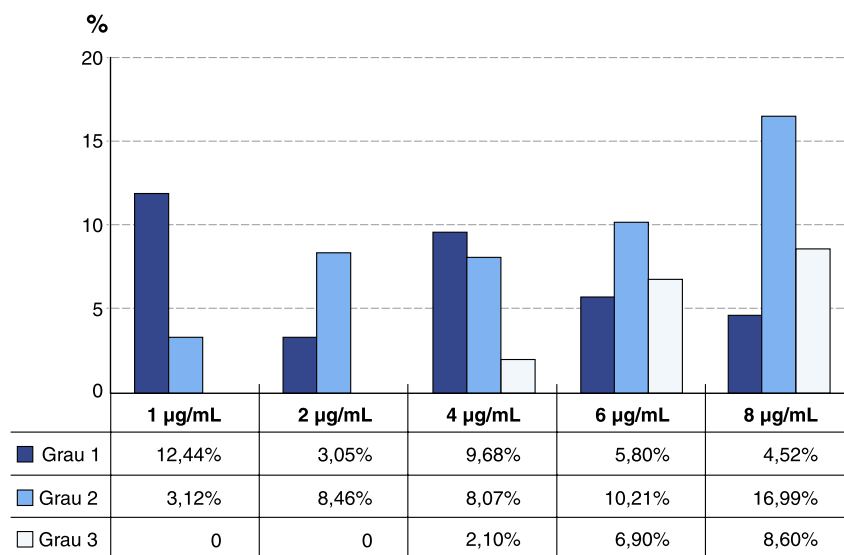
Foram administradas 1.127 doses de ITSC com extrato de Der p. Destas aplicações, 87,3% (984) estiveram associadas a reação. De acordo com a classificação da WAO, 35,49% (349) das reações foram Grau 1, 46,85% (461) foram Grau 2, e 17,6% (174) foram Grau 3. Não ocorreram reações Grau 4 ou 5. O tratamento utilizado foi: anti-histamínico em 81,3% (800) das reações, corticosteroide em 81,3% (800) e beta-agonista inalatório em 74,4% (732) dos casos. A adrenalina foi administrada em 41% das reações. O uso da adrenalina foi mais frequente nas reações de grau 2 e 3.

A relação entre a concentração do alérgeno Der p que causou reação e sua gravidade pode ser observada na Figura 1.

As reações ocorreram, em sua maioria, nos primeiros 10 a 15 minutos após a administração da imunoterapia. As manifestações clínicas das reações foram bastante variadas e se distribuíram conforme mostrado na Tabela 1.

Sintomas abdominais e cardiovasculares não foram descritos nestas reações. Na Tabela 2 descrevemos a distribuição do tratamento de acordo com o grau das reações.

No grupo que recebeu extrato associado de Der p e Blo t foram administradas 435 doses, das quais 155 (37,47%) resultaram em reações, sendo 78% (121)



**Figura 1**

Distribuição das reações por gravidade e de acordo com a concentração de Der p administrada

de Grau 1 e 21,9% (34) de Grau 2. As reações de Grau 3, 4 e 5 não ocorreram. O tratamento utilizado foi: anti-histamínico em 77,2% (119) das reações, corticosteroide em 77,2% (119), e beta-agonista inalatório em 58% (90) dos casos.

A Figura 2 mostra a relação entre a concentração do alérgeno Der p + Blo t que causou reação e sua gravidade. As manifestações clínicas das reações encontram-se resumidas na Tabela 3.

**Tabela 1**

Manifestações clínicas apresentadas como reações à imunoterapia com Der p. (n = 984)

|                        |                               |              |
|------------------------|-------------------------------|--------------|
| Sintomas cutâneos      | Eritema no local da aplicação | 29,16% (287) |
|                        | Prurido                       | 3,86% (38)   |
|                        | Urticária                     | 2,43% (24)   |
| Sintomas oculares      | Prurido                       | 10,46% (103) |
|                        | Lacrimejamento                | 4,36% (43)   |
| Sintomas respiratórios | Sintomas nasais               | 28,25% (278) |
|                        | Sibilância                    | 11,78% (116) |
|                        | Tosse                         | 3,65% (36)   |
|                        | Coriza                        | 3,96% (39)   |
|                        | Sintomas nasais e sibilância  | 2,03% (20)   |

**Tabela 2**

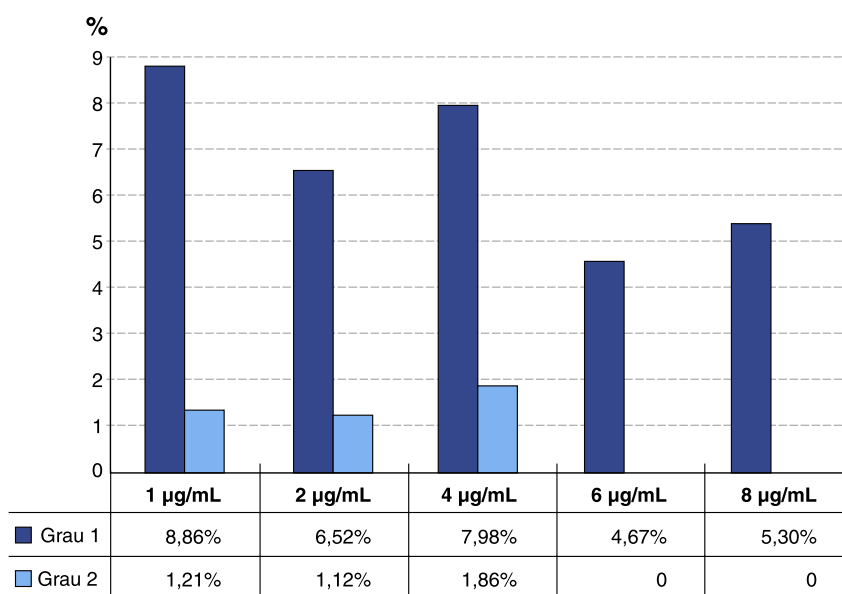
Distribuição do tratamento utilizado de acordo com grau das reações

|   | Grau da reação |      |      |
|---|----------------|------|------|
|   | 1              | 2    | 3    |
| <b>Número de reações</b>                    | 349            | 461  | 174  |
| <b>Uso de adrenalina</b>                    | 0              | 50%  | 100% |
| <b>Tempo de administração da adrenalina</b> |                |      |      |
| Até 5 minutos após a reação                 | 0              | 25%  | 100% |
| Entre 5 e 10 minutos após reação            | 0              | 25%  | 0    |
| <b>Uso de corticosteroide</b>               | 100%           | 60%  | 100% |
| <b>Uso de anti-histamínico</b>              | 100%           | 60%  | 100% |
| <b>Uso de beta-agonista inalatório</b>      | 25%            | 100% | 100% |

## Discussão

As reações à ITSC manifestam-se com sintomas cutâneos (prurido, urticária, eritema e angioedema), oculares (lacrimejamento, prurido), respiratórios (sibilância, tosse e coriza) e podem chegar a ser reações sistêmicas graves. O risco das reações pode variar de acordo com o tipo de alérgeno, concentração da imunoterapia e modo de aplicação<sup>5</sup>. Em nossa amostra, foram utilizados os extratos contendo *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p) isolado e, também, associado com *Blomia tropicalis* (Blo t).

Observamos uma taxa de reação (87,3%) bem maior com o extrato isolado de Der p, quando comparamos com o grupo que recebeu a associação Der p + Blo t (37,4%). A menor taxa de reação com a associação de extratos pode ser devido ao fato de que, embora a dose de manutenção continuasse com 8 µg/mL de alérgenos, os mesmos foram divididos entre Der p e Blo t (4 µg/mL de cada um). Os sintomas sistêmicos ocorreram com concentrações de extrato que variaram de 1 a 8 µg/mL de alérgeno por aplicação.



**Figura 2**

Distribuição das reações por gravidade e de acordo com a concentração de Der p + Blo t administrada

**Tabela 3**

Manifestações clínicas apresentadas como reações à imunoterapia com Der p + Blo t. (n=155)

|                        |                               |             |
|------------------------|-------------------------------|-------------|
| Sintomas cutâneos      | Eritema no local da aplicação | 61,29% (95) |
|                        | Prurido                       | 16,77% (26) |
| Sintomas oculares      | Prurido                       | 3,87% (6)   |
|                        | Lacrimejamento                | 2,58% (4)   |
| Sintomas respiratórios | Sintomas nasais               | 7,09% (11)  |
|                        | Sibilância                    | 4,51% (7)   |
|                        | Coriza                        | 3,87% (6)   |

A literatura descreve que 29% das reações são leves, 57% são moderadas, e 14% são graves<sup>5,6</sup>, dados semelhantes aos descritos neste estudo. Ainda, 12,5% e 14% das reações graves e não graves, respectivamente, ocorrem após 30 minutos da injeção, o que também foi observado em nossa casuística, reforçando a orientação para que o paciente permaneça em observação pelo menos até 30 minutos após a administração da dose. Manifestações cutâneas ocorrem com maior frequência nas reações não fatais (70%) quando comparadas às fatais (29%). A obstrução das vias aéreas superiores e broncoespasmo são relatadas frequentemente nas reações fatais e não fatais, e a falência respiratória foi descrita em 94% das reações fatais<sup>5</sup>. A asma não controlada é um fator de risco para reação, e a maioria dos pacientes com PEF < 70% tem risco de reação<sup>5,6</sup>.

Os sintomas cutâneos como eritema e prurido foram os mais prevalentes no estudo, tanto na imunoterapia com extrato isolado de Der p quanto na associação deste com Blo t, reforçando que as reações de grau 1 são, de fato, comuns no tratamento com imunoterapia. Na sequência, aparecem os respiratórios, especialmente, a exacerbação da rinite e a sibilância. Esses dados estão de acordo com a literatura.

Como observado em nossa amostra e já descrito previamente na literatura<sup>7,8</sup>, as reações locais não foram preditivas de reações sistêmicas posteriores, o que nos permitiu manter a conduta de não ajustar a dose na administração subsequente a uma reação local, pois tal ajuste não garante proteção contra possíveis reações futuras, acarretando em prolongamento do tempo de tratamento e do custo do mesmo<sup>9</sup>.

Conforme estudo da literatura, menos de 6% dos pacientes não recebem adrenalina nas reações não fatais, quando comparado com 43% das reações fatais. A administração da adrenalina em até 20 minutos ocorreu em 94% dos pacientes com reação não fatal *versus* 82% de reações fatais<sup>5</sup>.

No nosso estudo, a maioria das reações ocorreu durante a fase de manutenção e sempre dentro de 30 minutos após aplicação, salvo raras exceções, com desenvolvimento de reação leve de Grau 1, geralmente eritema local, após 24 horas da aplicação. Uma boa parte das reações (41%) resultou em uso de adrenalina, e nestes casos os pacientes estavam recebendo a dose de manutenção de 8 µg/mL. Este dado nos faz refletir sobre a individualização da dose de manutenção e os ajustes necessários para alérgenos perenes aos quais o paciente encontra-

se continuamente exposto. Após medicados, todos os pacientes evoluíram bem, com melhora rápida e progressiva dos sintomas causados pelas reações.

Concluimos então que, embora seja um tratamento seguro, a IT pode levar ao aparecimento de reações sistêmicas, e a equipe médica precisa estar preparada para reconhecer rapidamente a reação e tratá-la. Nossos dados mostram, também, a necessidade de manter o paciente em observação após a aplicação da IT por, pelo menos, 30 minutos devido ao aparecimento de eventuais reações. Portanto, reforçamos que a indicação e realização do tratamento das doenças alérgicas com a IT deve ser realizada pelo médico especialista, em ambiente adequado e equipado para tratamento de reações sistêmicas, além de dispor de equipe treinada para dar este suporte ao paciente.

## Referências

1. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilo MB, Dimov V, Ebisawa M, El-Gamal YM, et al. 2012 Update: World Allergy Organization Guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *www.co-allergy.com* 2012;12(4):381-99.
2. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD001186.
3. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finogold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(1):S1-S55.
4. Tankersley MS, Butler KK, Butler WK, Goets DW. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:840-3.
5. Bernstein DI, Simons FER, Feldweg AM. Anaphylaxis induced by subcutaneous allergen immunotherapy - UpToDate 2013;6(16).
6. Greineder DK. Risk management in allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 1996;98:S330-4.
7. Nesselroad TD, Parker A, Calabria C. Systemic reactions to skin prick testing are not associated with an increased risk of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(2):S37.
8. Cox L, Larenas-Linnemann D, Lockey RF, Passalacqua G. Speaking the same language: The World Allergy Organization subcutaneous immunotherapy systemic reaction grading system. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:569-74.
9. Coop CA, Tankersley MS. Dose adjustment practices among allergists for local reactions to immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007;99:77-81.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Cynthia Mafra Fonseca de Lima  
E-mail: mafracynthia@gmail.com