



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE  
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM  
MEDICINA**

**MARIA INÊS PARECE PEREIRA RAPOSO**

***ÁCAROS E ASMA***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:**

**PROFESSOR DOUTOR ANTÓNIO SEGORBE LUÍS**

**DRA. GRAÇA LOUREIRO**

**MARÇO 2013**

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

Mestrado Integrado em Medicina

Ano letivo 2012/2013

## **Ácaros e Asma**

Maria Inês Parece Pereira Raposo

Correio eletrónico: minesraposo@hotmail.com

Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, Pólo III, Ciências da Saúde -

Azinhaga de Santa Comba, Celas-3000-518 Coimbra – Portugal

## Resumo

**Introdução:** A asma constitui um grave problema de saúde pública em todo o mundo, cuja prevalência tem aumentado drasticamente nas últimas décadas. A mortalidade e os custos envolvidos são igualmente consideráveis. Torna-se assim fundamental explorar fatores que estão na origem desta patologia, salientando-se neste trabalho o papel causal e exacerbador desempenhado pelos ácaros do pó doméstico na asma e noutras doenças respiratórias alérgicas.

**Materiais e Métodos:** Foi realizada uma pesquisa detalhada da literatura consagrada e indexada, centrada em artigos de referência da Pubmed, além do recurso a livros, guidelines e revistas científicas da área.

**Desenvolvimento:** Os ácaros são a principal fonte de alérgenos do pó das casas, salientando-se o papel das espécies *Der p*, *Der f* e *Eur m* na doença respiratória alérgica. A atividade enzimática dos alérgenos facilita a sua patogenicidade no desenvolvimento de uma resposta imunológica responsável pela asma alérgica. O historial de atopia confere uma predisposição global ao desenvolvimento de doença alérgica. Têm sido desenvolvidos diversos estudos científicos centrados nas medidas de controlo ambiental dos ácaros do pó doméstico e na imunoterapia com extratos de ácaros, como alvos terapêuticos e preventivos da asma alérgica, porém com alguns resultados discrepantes.

**Conclusão:** Potenciais interações gene-ambiente constituem a etiologia da sensibilização aos ácaros do pó doméstico e surgimento de asma alérgica. Os ácaros do pó doméstico são difíceis de reduzir e impossíveis de erradicar, pelo que as medidas de evicção dos mesmos evidenciam pouco benefício clínico, quer a nível terapêutico como preventivo. Neste sentido, são defendidas abordagens multifacetadas e personalizadas individualmente. Relativamente à imunoterapia com extratos de ácaros, apesar da sua eficácia comprovada por diversos estudos, esta deve ser reservada como terapêutica para

determinadas situações, não apresentando indicação no campo preventivo. Atendendo ao impacto económico da asma justificam-se estudos mais aprofundados acerca da patogenicidade dos ácaros, bem como das medidas de evicção aos ácaros do pó doméstico e da imunoterapia com extratos de ácaros, no sentido de aperfeiçoamento de estratégias terapêuticas e preventivas.

**Palavras-Chave:** Asma, Ácaros do pó doméstico, Atopia, Controlo ambiental dos ácaros e Imunoterapia com extratos de ácaros.

## **Abstract**

**Introduction:** Asthma is a serious public health problem worldwide and its prevalence has increased dramatically in recent decades. Mortality and costs involved are also considerable. It thus becomes crucial to explore factors that are the cause of this disease, emphasizing, in this work, the causal and exacerbator role played by house dust mites in asthma and other allergic respiratory diseases.

**Materials and Methods:** We performed a detailed survey of the literature devoted and indexed, centered on the Pubmed reference articles, plus the use of books, journals and guidelines in the area.

**Development:** Dust mites are a major source of house dust allergens, emphasizing the role of species *Der p*, *Der f* *Eur m* on allergic respiratory disease. The enzymatic activity of allergens facilitates their pathogenicity in the development of an immune response responsible for allergic asthma. The history of atopy confers a predisposition to the overall development of allergic disease. There have been developed several scientific studies focused on environmental control measures of house dust mites and immunotherapy with extracts of mite, as preventive and therapeutic targets allergic asthma, although some conflicting results.

**Conclusion:** Potential gene-environment interactions are the cause of sensitization to house dust mites and onset of allergic asthma. The house dust mites are difficult to reduce and impossible to eradicate, so the eviction of these measures show little clinical benefit, both at therapeutic and preventive. In this sense, multifaceted approaches are advocated and individually customized. Regarding immunotherapy with mite extracts, despite its clinical effectiveness proven by several studies, this should be reserved as a treatment for certain situations, not indicated in the preventive field. Given the economic impact of asthma, further studies on the pathogenicity of the mites are needed. Measures

of eviction to house dust mites and mite immunotherapy extracts are also justified in order to improve preventive and therapeutic strategies.

**Key-Words:** Asthma, House dust mites, Atopy, Environmental control of mites and mite-specific Immunotherapy.

## Lista de Abreviaturas

1. TGF $\beta$ 1 - Transforming Growth Factor  $\beta$ 1
2. VEGF - Vascular Endothelial Growth Factor
3. Th – Linfócitos T helper
4. Der p - Dermatophagoides pteronyssinus
5. Der f - Dermatophagoides farinae
6. Eur m - Euroglyphus maynei
7. Ig – Inmunoglobulina
8. IL- Interleucina
9. TSLP- Thymic Stromal Lymphopoietin
10. TNF- $\alpha$  – Tumor Necrosis Factor- alfa
11. ELISA - Enzyme-Linked Immunosorbent Assay
12. RAST - Short For Radioallergosorbent Test)
13. GINA Report - Global Initiative For Asthma
14. HEPA - High Efficiency Particulate Air
15. INF- $\gamma$  - Interferon-gamma

## Índice

1. Introdução.....	9
2. Materiais e Métodos.....	10
3. Asma.....	11
3.1. Epidemiologia da asma.....	14
3.2. Mecanismos da asma.....	15
3.3. Asma e Rinite Alérgica.....	17
4. Ácaros e Doença Respiratória Alérgica.....	19
4.1. Biologia dos ácaros.....	20
4.2. Ecossistema dos ácaros.....	24
4.3. Patogenicidade dos ácaros.....	25
5. Controle Ambiental dos ácaros.....	35
6. Imunoterapia com extratos de ácaros.....	42
6.1. Imunoterapia Subcutânea.....	42
6.2. Imunoterapia Sublingual.....	45
6.3. Recomendações da Imunoterapia do GINA Report de 2012.....	48
6.4. Abordagens experimentais de imunoterapia.....	48
7. Conclusão.....	50
8. Anexo 1.....	54
9. Referências Bibliográficas.....	55



## 1. Introdução

A asma constitui um grave problema de saúde pública em todo o mundo.<sup>1</sup> Apesar de todos os progressos feitos ao longo das últimas décadas no que respeita aos conhecimentos científicos e ao tratamento da asma, assiste-se a uma crescente sobrecarga desta patologia em termos de morbilidade e qualidade de vida dos doentes, que justificam uma utilização substancial de recursos de saúde.<sup>2</sup> A atual pesquisa detalhada da literatura consagrada e indexada, com recurso a livros, guidelines, revistas científicas e artigos de referência torna-se fulcral para o aprofundamento deste flagelo na sociedade.

A prevalência da asma tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas,<sup>3,4,5-10</sup> sendo considerada uma das doenças crónicas mais comum nas crianças.<sup>2,8,11-13</sup> O número de mortes anuais por asma tem sido estimado em 250.000<sup>1</sup> e os custos envolvidos, tanto diretos (em admissões hospitalares e medicação) como indiretos (morte prematura e abstenção ao trabalho) são consideráveis.<sup>1,7,10</sup> Consistente com a sua cronicidade e manifestações, incluindo a diminuição da função pulmonar e sintomas de pieira, dispneia, aperto torácico e tosse, a asma diminui a qualidade de vida dos doentes e pode interferir significativamente com a sua capacidade de ter uma vida normal<sup>2</sup>. Trata-se de uma entidade complexa, multifatorial, variável e heterogénea,<sup>4,8,14-21</sup> por ser influenciada por múltiplos fatores do hospedeiro e do ambiente.<sup>1</sup> A nível ambiental é de salientar o papel causal e exacerbador que os ácaros do pó doméstico desempenham na asma.<sup>1,5,9,10,12,15,21-26</sup> Estes microrganismos constituem a principal causa de alergia respiratória em todo o mundo.<sup>27</sup> Cerca de 50-85% dos asmáticos têm alergia aos ácaros do pó doméstico<sup>9,11,13,28</sup> e considera-se que entre 1958 e 1970 o aumento destes microrganismos nas habitações foi o responsável pelo agravamento da asma neste período.<sup>22</sup>

Neste âmbito, os objetivos principais deste trabalho incluem um enquadramento inicial acerca da clínica e fatores causais da asma, além da sua epidemiologia, mecanismos e associação com a rinite alérgica. Seguidamente é abordado o papel dos ácaros do pó doméstico na doença respiratória alérgica, abrangendo a biologia e ecossistema dos ácaros e a sua patogenicidade. Numa fase posterior, serão referenciadas medidas de controlo ambiental dos ácaros, incluídas no tratamento não farmacológico da asma, com o objetivo de eliminar o contato do paciente com os ácaros do pó doméstico. Por fim, será abordada a imunoterapia com extratos de ácaros, tanto subcutânea como sublingual, mais propriamente os princípios que as fundamentam, mecanismos de ação, indicações para início desta terapêutica, bem como as suas vantagens e reações adversas/inconvenientes.

## **2. Métodos**

Inicialmente foi realizada uma pesquisa generalizada na Pubmed intitulada “Ácaros e Asma”, da qual se obtiveram 430 artigos, o que justificou a ativação de uma filtragem para o tipo de artigo (revisão, editorial, guidelines, meta-análises, artigos de jornal e ensaios clínicos), ano de publicação (últimos 10 anos), idioma (inglês) e estudos executados em humanos. Desta pesquisa mais particularizada resultaram 91 artigos, dos quais foram selecionados cerca de 38 pelo nome do artigo e leitura dos respetivos abstracts. Posteriormente foram efetuadas pesquisas mais detalhadas, designadamente “Asma”, “Asma e Rinite alérgica”, “Ácaros do pó doméstico”, “Medidas de controlo ambiental dos ácaros” e “Imunoterapia com extratos de ácaros”. Cerca de 60 artigos foram selecionados para o desenvolvimento deste tema, a somar a informação obtida em guidelines, livros e revistas científicas da área em questão.

### 3. Asma

A asma é uma doença inflamatória crônica da via aérea caracterizada por obstrução variável do fluxo de ar, hiperreatividade e inflamação da via aérea e reversibilidade espontânea ou após tratamento.<sup>11,15,29</sup> Origina episódios recorrentes de pieira, dispneia, aperto torácico e tosse, sobretudo durante a noite ou ao início da manhã.<sup>1,4,21,29</sup> A clínica da asma alérgica causada pela inalação de ácaros do pó doméstico inclui espirros, prurido nos olhos, ouvidos e nariz, edema local, secreções e congestão nasal, além da restante sintomatologia asmática típica.<sup>5</sup> A exposição crônica aos alergénios dos ácaros do pó doméstico está associada não só ao risco de sintomas respiratórios e aumento do uso de medicação, mas também à redução da função pulmonar e à necessidade de hospitalização.<sup>30</sup> Além das consequências a nível físico, também o bem-estar emocional do indivíduo asmático é afetado negativamente, uma vez que os níveis de energia e produtividade ficam diminuídos, há exigência de idas frequentes ao médico, com abstenção da escola ou trabalho, havendo igualmente uma influência nefasta em atividades comuns, como dormir, aprender e interagir socialmente.<sup>5</sup>

A asma é uma entidade complexa, multifatorial, variável e heterogénea.<sup>4,8,14-21</sup> Os fatores que influenciam o seu desenvolvimento e expressão dividem-se em fatores do hospedeiro e do ambiente (Tabela 1)<sup>1</sup>.

#### Fatores do hospedeiro

Genética	Se a criança tem um parente com asma apresenta 2 vezes o risco de vir a desenvolver a doença, enquanto que se tiver 2 parentes com asma o risco é 4 vezes superior. Estão identificados 43 genes que possam estar associados com a asma. <sup>4</sup>
Raça	Raça Negra é a mais afetada, o que se associa a fatores como pobreza,

	ambiente urbano e limitado acesso ou utilização de cuidados de saúde. <sup>12</sup>
Sexo	A prevalência de pieira e de asma nos primeiros 8 anos de vida é superior no sexo masculino comparado com o feminino, uma vez que os rapazes têm diâmetros reduzidos da via aérea em proporção ao volume total dos pulmões, o que os predispõe à obstrução da via aérea e à pieira. <sup>1,31,32</sup> Nos adolescentes e adultos a prevalência de asma é maior na mulher. <sup>1,32</sup> Estudos sugerem que a sensibilização alérgica para os ácaros do pó doméstico é superior no sexo masculino, tanto nas crianças como nos adultos. A predominância de mulheres adultas com asma e rinite alérgica pode ser explicada pela sensibilização a diferentes alérgenos ou outros fatores. <sup>32</sup>
Obesidade <sup>1,33</sup>	

### Fatores Ambientais

Alergénios do indoor (ácaros do pó doméstico, cães, gatos, baratas)
Alergénios do outdoor (poléns, fungos)
Infeções virais
Sensibilizadores ocupacionais
Tabaco
Poluição
Dieta

**Tabela 1:** Fatores que influenciam o desenvolvimento e expressão da asma.

Existe uma discrepância de pontos de vista acerca dos fatores subjacentes ao **início da asma**:

- Alguns autores consideram que as infecções virais são responsáveis pelo surgimento de asma nas crianças e no adulto é a exposição ocupacional.<sup>11,15,34</sup>

- *Martinez* defende que na base do surgimento da asma existe uma interação entre infecção viral e exposição a alérgeno nos 3 primeiros anos de vida, sugerindo que a infecção viral no início da vida pode aumentar a resposta local e sistêmica aos alérgenos.<sup>16</sup>

- Existe ainda a hipótese “higiênica” que sugere que a exposição a infecções no início da vida influencia o desenvolvimento do sistema imune numa via “não alérgica”, levando a uma redução do risco de asma e outras doenças alérgicas, acontecendo o mesmo no sentido inverso (diminuição das infecções aumenta o risco de asma), porém investigações consideram esta evidência conflitosa.<sup>1,25,34</sup> Esta hipótese “higiênica” baseia-se no fato de crianças que vivem em ambiente de agricultura terem menos risco de asma, apesar do maior contato com endotoxina bacteriana. Os mecanismos subjacentes a estes efeitos protetores não são claros e requerem investigação adicional, mas podem relacionar-se com uma inibição da resposta imune atópica, com regulação baixa de linfócitos Th2 e uma regulação positiva com a via Th1. Alternativamente, a exposição a microrganismos pode aumentar a atividade das células T reguladoras, resultando numa diminuição da imunidade tanto Th1 como Th2. A exploração da relação dose-resposta conclui que os efeitos protetores da exposição dos microrganismos no diagnóstico de asma são independentes de pontos de cut-off de diferenciação de categorias de exposição. A implicação clínica desta evidência de que a exposição aos microrganismos no início da vida possa proteger contra asma pode constituir um novo alvo para a prevenção.<sup>34</sup>

### 3.1. Epidemiologia da asma

A prevalência da asma tem aumentado dramaticamente nas últimas décadas.<sup>3-10</sup> É um problema mundial que afeta cerca de 300 milhões de indivíduos.<sup>1,11,14,29,32,35</sup> A asma é considerada uma das doenças crónicas mais comum nas crianças.<sup>2,8,11-13</sup> Ocorre sobretudo em países desenvolvidos, como os Estados Unidos<sup>1,4,10,13,25,36,37</sup> onde afeta 1 em 10 crianças entre os 5 e os 17 anos de idade.<sup>19</sup> É superior nas populações do centro das cidades, por motivos desconhecidos.<sup>23</sup> É de salientar que 7.5 a 10% dos portugueses apresentam o diagnóstico de asma e que cerca de 20 a 25% da população portuguesa apresenta sintomas asmáticos.<sup>62</sup>

Muitos cientistas concordam que a par do crescimento da prevalência da asma, também a alergia aos ácaros do pó doméstico tem aumentado.<sup>5,9</sup> Apesar da controvérsia acerca da causa para tal, acredita-se que esteja relacionado com mudanças no estilo de vida e com o ambiente no interior das habitações nos países desenvolvidos.<sup>5,25</sup> A exposição aos ácaros do pó doméstico pode estar associada ao excesso de tempo passado no interior das casas, maior isolamento e aquecimento central das mesmas e utilização crescente de carpetes que são habitats ideais para os ácaros.<sup>5</sup> Sociedades modernas passam 90% do seu tempo em ambientes interiores, como casas, escolas, restaurantes e centros comerciais, o que ressalta a contribuição substancial das exposições do indoor para a exposição total do indivíduo.<sup>9,10,21,38</sup> Além disso, as casas são construídas para que tenham maior conservação de energia, logo há redução da ventilação e maior acúmulo de alérgenos.<sup>5,25,39</sup>

Indivíduos com baixos rendimentos são mais propensos a viver em habitações precárias com problemas estruturais responsáveis por humidade elevada e baixa ventilação. Além disso estas famílias possuem menos meios económicos e educacionais para lidarem

com estes problemas, pelo que são mais suscetíveis ao desenvolvimento de asma associada aos ácaros do pó doméstico ou a outros alergénios do indoor.<sup>10</sup>

A asma induzida pelos alergénios dos ácaros do pó doméstico é incomum no primeiro ano de vida, aumenta a prevalência na infância tardia e adolescência, obtendo o seu pico na segunda década de vida.<sup>15</sup>

O número de mortes anuais por asma tem sido estimado em 250.000, segundo a Organização Mundial de Saúde<sup>1</sup> e os custos envolvidos, tanto diretos (em admissões hospitalares e medicação) como indiretos (morte prematura, redução da produtividade e abstenção à escola ou trabalho) são consideráveis.<sup>1,7,10</sup> As exacerbações da asma estão entre as causas de morbidade das crianças e resultam num aumento das despesas de saúde na população pediátrica na última década. Crianças com exacerbações têm maior risco de recorrência.<sup>40</sup>

### **3.2. Mecanismos da asma**

Os ácaros do pó doméstico, sendo alergénios perenes, induzem uma inflamação e remodelação permanente da via aérea que estão envolvidas no declínio acelerado da função pulmonar, levando a um grau variável de hiperreatividade brônquica e sintomas.<sup>18</sup>

A asma envolve uma complexa resposta inflamatória da via aérea que abrange várias células inflamatórias como os mastócitos, eosinófilos e linfócitos Th2 que libertam mediadores que contribuem para os sintomas asmáticos típicos, conforme abordado adiante. A inflamação da via aérea na asma é persistente apesar de a clínica ser episódica. A relação entre a severidade da asma e a intensidade da inflamação não está claramente

estabelecida. A inflamação afeta toda a via aérea, porém o seu efeito fisiológico é mais pronunciado nos brônquios de médio calibre.<sup>1</sup>

Em adição à resposta inflamatória existem alterações estruturais descritas como remodelação da via aérea nos doentes asmáticos. Estas alterações podem representar um processo de reparação em resposta à inflamação crónica:<sup>1</sup>

- Fibrose da via aérea ocorre em todos os pacientes asmáticos, incluindo nas crianças, podendo até surgir antes do início dos sintomas;
- Hipertrofia e hiperplasia do músculo liso da via aérea, devido a fatores de crescimento, que constitui um indicador de severidade da doença;
- Proliferação dos vasos sanguíneos da via aérea por influência do Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF);
- Hipersecreção de muco, por aumento do número de células caliciformes e pelo aumento de tamanho de glândulas submucosas.

O estreitamento da via aérea é a via final comum que leva aos sintomas e alterações fisiológicas da asma. Deve-se a:<sup>1</sup>

- Contração do músculo liso da via aérea em resposta a mediadores broncoconstritores e neurotransmissores;
- Edema da via aérea em resposta aos mediadores inflamatórios;
- Espessamento da via aérea devido às alterações estruturais;
- Hipersecreção de muco que pode conduzir a oclusão luminal.

Este estreitamento resulta da *hiperreatividade da via aérea*, anormalidade funcional característica da asma, em resposta a um estímulo inócuo numa pessoa normal. A hiperreatividade relaciona-se tanto com a inflamação como com a reparação da via aérea.<sup>1</sup>



### 3.3. Asma e Rinite Alérgica

A asma e a rinite alérgica são manifestações da mesma doença alérgica, pelo que coexistem frequentemente no mesmo doente.<sup>18,20,41</sup> A sensibilização aos ácaros do pó doméstico inicia comumente a doença alérgica manifesta através de rinite alérgica e que pode progredir para a asma alérgica.<sup>18,20,29</sup> Deste modo, a rinite alérgica considera-se um fator de risco para a asma, evidenciando-se que cerca de 80% dos asmáticos sofrem de rinite.<sup>13,20,33,41-43</sup> Além de ser um fator de risco, a presença de rinite e rinoconjuntivite associa-se a maior severidade da asma e menor controlo da doença.<sup>20</sup>

A rinite alérgica, apesar de estar frequentemente sub-diagnosticada e sub-tratada, tem-se tornado proeminente pela sua prevalência nas crianças e pelos efeitos socio-económicos, isto é, pela influência negativa na performance cognitiva e qualidade de vida das crianças e por envolver elevados custos.<sup>13,20,44-46</sup>

As vias aéreas superiores e inferiores podem ser consideradas como uma única entidade anatómico-funcional, conceito baseado em inúmeras semelhanças entre elas:<sup>33</sup>

- Anatomia: O epitélio respiratório é o mesmo desde cavidades nasais até aos bronquíolos.<sup>33</sup>
- Fisiologia: Nariz e brônquios partilham da mesma inervação adrenérgica e vagal.
- Imunopatologia: São influenciados por um processo inflamatório comum, com células que infiltram toda a via aérea.<sup>18,20,33</sup> A rinite alérgica representa um estado de inflamação intermédio entre indivíduos saudáveis e asmáticos.<sup>20</sup> Mecanismos imunológicos como ativação da via Th2 são partilhados pela asma e rinite alérgica.<sup>33</sup>
- Fisiopatologia: A limitação do fluxo aéreo é a principal consequência funcional tanto da rinite alérgica como da asma. A obstrução nasal através de diferentes

mecanismos fisiopatológicos como respiração oral, absorção sistêmica de mediadores e citocinas, gotejamento pós nasal e reflexo nervoso afeta significativamente o fluxo de ar brônquico.<sup>33</sup>

- Terapêutica: O uso de anti-histamínicos, anti-leucotrienos, corticoterapia e imunoterapia específica podem ser prescritos para ambas as patologias.<sup>33</sup>

Objetiva-se que o controlo da asma é difícil de alcançar quando coexiste com doença da via aérea superior, tal como o tratamento da rinite melhora a asma, o que prova o impacto da rinite alérgica no controlo da asma.<sup>20,43,47</sup> Ensaios sugerem que pacientes com controlo total da doença têm uma ótima qualidade de vida, com pouco ou nenhum efeito das patologias na sua vida. Embora a maioria dos doentes com asma e rinite não obtenham uma ótima qualidade de vida, esta é considerada uma meta alcançável. É especulado que quando atingida esta fase o doente produz novas representações cognitivas (perceção da doença) e reações emocionais (humor) perante a sua doença. Assim, os planos terapêuticos devem ser direccionados para um melhor controlo clínico da asma e rinite, incorporando elementos individuais de acordo com características relacionadas com cada doente.<sup>43</sup> Apesar deste conhecimento de elevado nível de co morbidade entre as doenças alérgicas da via aérea superior e inferior a maioria das **terapêuticas** disponíveis são orientadas para cada doença isoladamente.<sup>18,47</sup>

A coexistência de rinite alérgica com asma tem sido associada a custos mais elevados com cuidados de saúde em doentes asmáticos.<sup>20</sup>

#### 4. Ácaros e Doença Respiratória Alérgica

Os ácaros do pó doméstico são a principal causa de alergia respiratória em todo o mundo.<sup>27</sup> A maioria dos estudos realça que os ácaros do pó doméstico desempenham um papel causal na asma.<sup>3,5,6,8-10,14,21-23,26,28-30,35-37,39,48,49</sup> Várias investigações apontam ainda para uma forte relação entre a exposição a estes microrganismos e a prevalência, severidade e morbidade da asma.<sup>8,9,30,35-37</sup> Cerca de 50-85% dos asmáticos têm alergia aos ácaros do pó doméstico.<sup>9,11,13,28</sup> Autores consideram que entre 1958 e 1970 o aumento dos ácaros do pó doméstico nas casas foi o responsável pelo aumento da asma neste período.<sup>6</sup> Outros sugerem que a exposição a estes microrganismos é não só um fator de risco para o desenvolvimento da sintomatologia asmática, como também para as suas exacerbações.<sup>1,5,9,10,12,15,21-26</sup>

Dado o papel dos alergénios dos ácaros no desenvolvimento de rinite e asma alérgica, têm sido definidos os níveis mínimos destes alergénios no ambiente capazes de provocar a sensibilização e desenvolvimento de asma. Estudos revelam que a exposição precoce a níveis de alergénios superiores a 2µg/g de pó doméstico aumenta duas vezes a sensibilização aos ácaros do pó e que níveis superiores a 10µg/g de pó aumentam 5 vezes o risco de surgimento de asma.<sup>1,3,23,40,49</sup> As exacerbações dos sintomas de asma em indivíduos sensibilizados aos ácaros do pó doméstico podem ocorrer com níveis superiores a 10 µg/g de pó.<sup>50</sup>

Apesar da extensa pesquisa a dúvida permanece, havendo autores que suportam o conceito de que os ácaros são vítimas inocentes.<sup>38</sup> Baseiam-se em estudos realizados em fábricas e países pobres, os quais apresentam ambientes ricos em microrganismos, logo a exposição aos ácaros do pó é elevada, porém a ocorrência de asma é baixa nestes locais.<sup>1,16,34,38</sup> Fundamentam-se também em estudos prospetivos que não apoiam o conceito de que a exposição aos ácaros nos primeiros anos de vida se associe a risco aumentado de

asma, tal como em estudos de evicção aos ácaros ineficazes na redução da clínica da asma.<sup>38</sup>

Inúmeras investigações procuram comprovar ou refutar a associação entre os ácaros do pó doméstico e a asma, tendo sido concluído na última década que a exposição aos mesmos pode desencadear ou não asma, atendendo a vários fatores (tipo de alérgeno, idade, via e dose da exposição, aliado a uma multiplicidade de fatores genéticos).<sup>25</sup> Nesta sequência, a maioria dos autores considera que potenciais **interações gene-ambiente** constituem a etiologia da sensibilização aos ácaros do pó doméstico e asma atópica.<sup>7,8,9,11,19,51</sup> Hipóteses sugerem que ocorra uma interação entre polimorfismos no Transforming Growth Factor  $\beta 1$  (TGF $\beta 1$ ) e exposição aos ácaros do pó doméstico, responsável pelo surgimento de hiperreatividade da via aérea e exacerbações da asma, indicadores da severidade da doença. Asmáticos têm níveis elevados de TGF $\beta 1$  no lavado broncoalveolar. Esta citocina estimula os linfócitos Th2 em resposta a alérgenos, mas o preciso papel na asma tem sido difícil definir.<sup>40</sup>

A consideração de que a exposição aos ácaros do pó doméstico se relaciona com o risco de incidência de asma é fundamental, tendo em conta o aumento da prevalência de asma nas últimas décadas e as possíveis implicações clínicas deste pressuposto, em termos de saúde pública.<sup>51</sup>

#### **4.1. Biologia dos Ácaros**

Os ácaros domésticos constituem a principal fonte de alérgenos do pó das casas.<sup>14,22,38,39,52,53</sup>

São microrganismos com vida livre ou parasitária que abundam no solo, alimentos armazenados, água salgada, plantas e animais<sup>38</sup> e que vivem durante 2 a 5 meses,

consoante as condições ambientais<sup>5</sup>. Os ácaros medem entre 0.1 a 0.6 mm, logo não são visíveis a olho nu, exigindo uma ampliação microscópica de pelo menos 10 vezes para sua identificação.<sup>5,21,35</sup>

Os ácaros do pó doméstico pertencem ao filo *Arthropoda* (isto é, animais com exoesqueletos e membros articulados), subfilo *Chelicerata*, classe *Arachnida*, ordem *Acari* e sub-ordem *Astigmata*.<sup>5,38</sup> Os ácaros do pó doméstico incluem espécies como *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p*), *Dermatophagoides farinae* (*Der f*) e *Euroglyphus maynei* (*Eur m*),<sup>5,25,38,39</sup> que se alimentam da descamação da pele dos humanos.<sup>38,21,27,35</sup> Os ácaros de armazenamento *Acarus siro*, *Lepidoglyphus destructor*, *Tyrophagus spp* e *Glycyphagus domesticus* alimentam-se das plantas, fungos e produtos de degradação orgânica, podendo também ser encontrados no pó doméstico.<sup>38</sup> A espécie *Blomia tropicalis* era tradicionalmente incluída apenas nos ácaros de armazenamento, porém atualmente já pertence ao grupo dos ácaros do pó doméstico.<sup>5</sup> Os seus alérgenos tipicamente têm 30-40% da sequência de aminoácidos identificada nos seus homólogos *Dermatophagoides*.<sup>53</sup>

A espécie *Blomia tropicalis*, pertencente à família *Glycyphagidae*, é geralmente encontrada em climas húmidos, nomeadamente em regiões tropicais ou subtropicais, embora também possa estar em áreas temperadas. O género *Dermatophagoides* pertence à família *Pyroglyphidae* e é predominante em regiões temperadas e tropicais do mundo.<sup>5,50,54</sup> Assim, o clima preferido pelos ácaros do pó doméstico são ambientes temperados (18°C-29°C) e com humidade superior a 45%.<sup>5,21,35,39,53</sup> Um estudo realizado na Índia revelou que os níveis de ácaros têm um pico em Setembro e Outubro,<sup>5,6</sup> tendo sido concluído que temperaturas extremamente altas características do Verão, bem como a humidade inferior a 25% e a escassez de chuva são condições ambientais nefastas para o crescimento e sobrevivência dos ácaros. Além disso, observaram que as casas húmidas e antigas, com

baixa ventilação são mais favoráveis para a sobrevivência dos ácaros do pó doméstico.<sup>5</sup> A altitude elevada, como nos Andes, não é suficiente por si só para reduzir os ácaros do pó doméstico. Já os desertos têm baixos níveis de ácaros do pó doméstico.<sup>53</sup>

Evidências sugerem que mais importante que a variação sazonal dos ácaros é a relação destes com a variabilidade das habitações onde as pessoas vivem, que se correlaciona com a morbidade da asma.<sup>30,36,37</sup> O nível de alergénios dos ácaros do pó doméstico é mais elevado em casas antigas e com roedores, que são atrativos para a água, criando um nível de humidade que propicia o desenvolvimento dos ácaros.<sup>36</sup> As características do bairro habitacional também se relacionam com os alergénios do indoor.<sup>37</sup>

### **Nomenclatura dos alergénios dos ácaros domésticos**

Alergénio é um antigénio que em contacto com o sistema imunitário pode desencadear uma alergia, ou seja, uma reação de hipersensibilidade a substâncias externas, que são geralmente inofensivas para a maior parte das pessoas.<sup>5,13,39</sup> Os alergénios são glicoproteínas solúveis em água que induzem uma resposta IgE em indivíduos suscetíveis. A sensibilização é definida pela evidência da presença de IgE específica a um alergénio em particular.<sup>21</sup>

*The Allergen Nomenclature Sub-Committee* estabeleceu que apenas os alergénios que ocasionam uma reatividade de IgE superior a 5% são incluídos na nomenclatura.<sup>5</sup> Aqueles que induzem uma resposta IgE específica superior a 50% denominam-se alergénios major.<sup>5,27,39</sup> A Organização Mundial de Saúde estabeleceu uma nomenclatura sistemática para denominar os alergénios dos ácaros domésticos: as três primeiras letras correspondem ao género, seguido da primeira letra da espécie e de um número de acordo com a ordem da sua identificação.<sup>39</sup>

Das 49 espécies da família de ácaros *Pyroglyphidae*, apenas algumas foram encontradas no pó das casas, sendo particularmente importantes nas doenças alérgicas e predominantes em casas europeias: *Der p* seguido de *Der f* e de *Eur m.*<sup>5,21,27,32,35</sup> Cerca de 20% da população adulta na Europa está sensibilizada para *Der p*<sup>25</sup> que apresenta um ritmo de crescimento elevado, preferindo ambientes com humidade superior a 60% (Tabela 2).<sup>53</sup> A este propósito referencia-se o Mapa Acarológico de Portugal<sup>64</sup>.

A atividade enzimática dos alergénios, discutida a posteriori, facilita a sua patogenicidade.<sup>12</sup> Os alergénios major destas espécies são do grupo um,<sup>25,59</sup> salientando-se que *Der p 1* atua como um alergénio potente.<sup>6</sup>

Allergen	Biological Action	Allergen	Biological Action
Der p 1	Cysteine protease (papain-like)	Der p 9	Collagenolytic serine protease
Der p 2	MD-2 related lipid recognition domain	Der p 10	Tropomyosin
Der p 3	Trypsin (serine protease).	Der p 11	Paramyosin
Der p 4	Alpha amylase	Der p 12	Chitinase (lacks a catalytic domain)
Der p 5	alpha-helical protein of unknown function found exclusively in mites moderately cross reactive with Der p 21	Der p 13	Lipocalin Lipid transporter
Der p 6	Chymotrypsin (serine protease)	Der p 14	Apolipoprotein High molecular weight allergen found in lipid bodies and transport particles
Der p 7	Binds lipopeptide polymyxin B Structurally homologous to lipid binding proteins	Der p 15	Chitinase
Der p 8	Glutathione S-transferase	Der p 18	Chitinase
		Der p 20	Arginine kinase
		Der p 21	alpha-helical protein of unknown function found exclusively in mites moderately cross reactive with Der p 5
		Der p 23	Unknown function, homology to peritrophin-A domain (PF01607)

**Tabela 2:** Alergénios da espécie *Dermatophagoides pteronyssinus* e respetiva atividade biológica.<sup>11</sup>

Fonte: Gregory LG, Lloyd CM (2011) Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. Trends in Immunology 32: 402-409.

## 4.2. Ecossistema dos ácaros

**Em casa:** Habitam em carpetes, cortinas, colchões, almofadas, brinquedos, livros, tecidos, mobiliário e animais.<sup>5,21,25,27,32,39,52</sup>

**No trabalho:** Cerca de 300 substâncias têm sido associadas à asma ocupacional, que se define por asma causada pela exposição a determinado agente encontrado em ambiente de trabalho. Os sensibilizadores ocupacionais causam 1 em 10 casos de asma entre adultos em idade de trabalho. A asma é a doença respiratória ocupacional mais comum em países industrializados. As ocupações associadas a maior risco de asma ocupacional são o trabalho na agricultura e quintas, pintura, trabalho de limpeza e fabrico de plástico.<sup>1</sup>

Desde 1990 o *Finnish Register of Occupational Diseases* mostrou uma emergência da asma ocupacional causada por ácaros no interior das habitações, sobretudo os ácaros de armazenamento.<sup>3</sup> Os ácaros da espécie *Blomia tropicalis* eram considerados de armazenamento, por serem encontrados maioritariamente em grão armazenado e farinha, em celeiros, feno e palha, o que justifica a associação a doença alérgica ocupacional.<sup>5</sup>

A severidade da asma ocupacional depende da concentração do alérgénio e da duração da exposição.<sup>4</sup> Há um período de latência de meses a anos após o início da exposição.<sup>1</sup> Quando o paciente se torna sensibilizado a um alérgénio ocupacional o nível de exposição necessário para induzir sintomas pode ser baixo, resultando em exacerbações mais severas.<sup>1</sup>

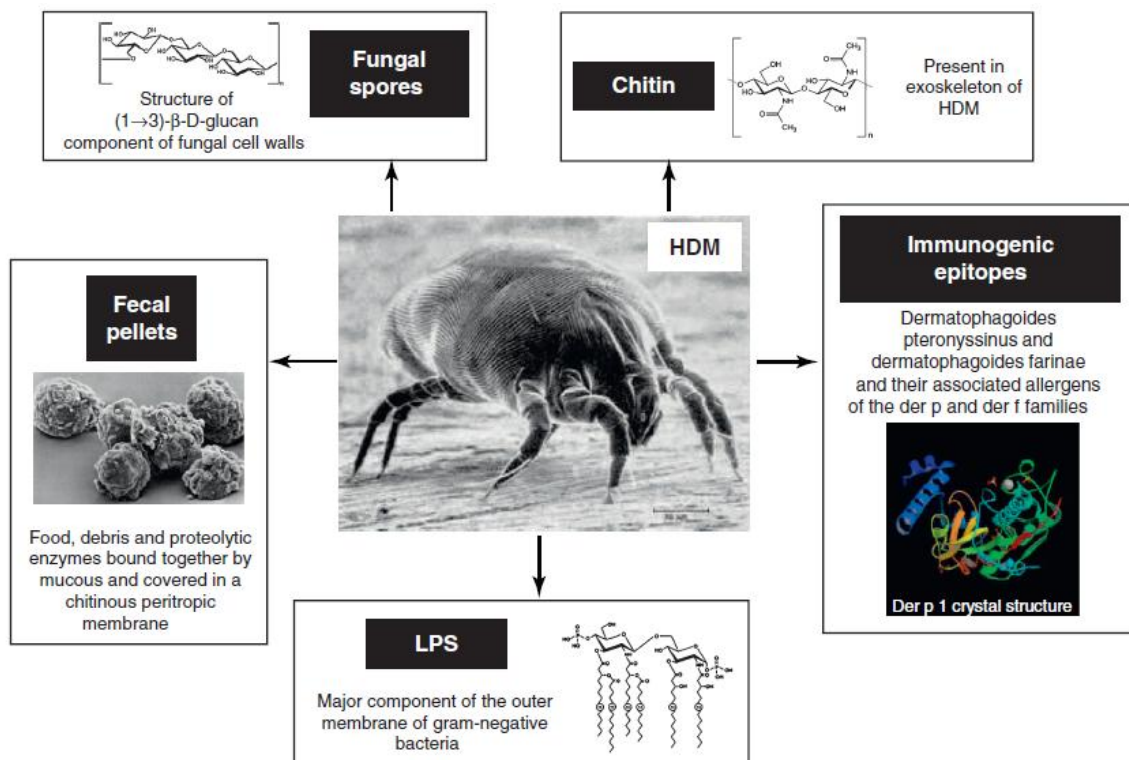
O mais importante método no manuseamento da asma ocupacional é a identificação precoce dos sensibilizadores ocupacionais e sua eliminação ou redução da exposição (Evidência B- Anexo 1).<sup>1</sup> Porém, muitos sintomas persistem durante vários anos após a



remoção da exposição.<sup>4</sup> Tentativas de redução da exposição ocupacional têm sido bem sucedidas, especialmente em ambientes industriais.<sup>1</sup>

### 4.3. Patogenicidade dos ácaros

O potencial alérgico dos ácaros do pó doméstico depende dos próprios ácaros e suas fezes, bem como de ligandos derivados da sua associação com produtos bacterianos e fúngicos (Figura 1).<sup>11</sup>



**Figura 1:** Alergenicidade dos ácaros do pó doméstico.<sup>11</sup>

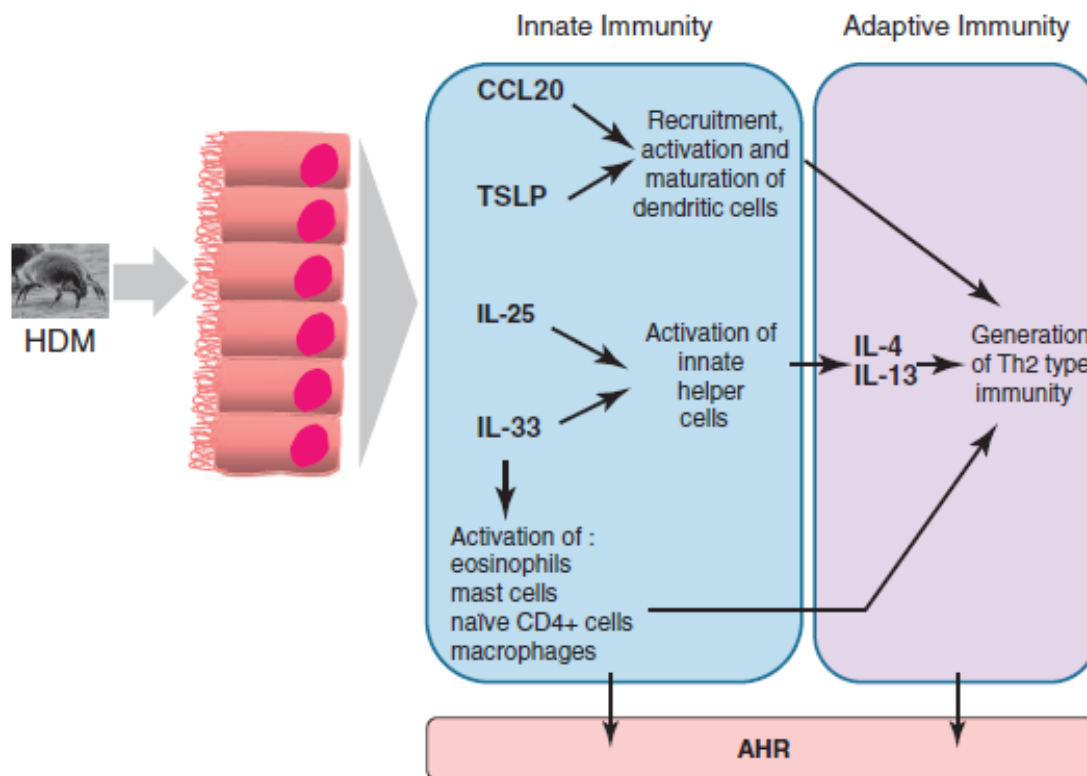
Fonte: Gregory LG, Lloyd CM (2011) Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends in Immunology* 32: 402-409.

Proteínas encontradas nos produtos residuais metabólicos excretados nas fezes dos ácaros são a causa da reação alérgica aos mesmos, concluindo-se que as partículas fecais

transportam a maioria dos alérgenos dos ácaros, os quais são processados a nível intestinal.<sup>5,6,11,22,25-28,35,39</sup> Num tempo de vida de 10 semanas, os ácaros do pó doméstico produzem cerca de 2000 partículas fecais e um número ainda maior de enzimas parcialmente digeridas cobertas por partículas de pó.<sup>11</sup> Estudos revelam que as fezes dos ácaros do pó doméstico contêm concentrações de Der p 1 superiores a 10 mg/mL.<sup>6</sup> As fezes têm uma forma esférica, com diâmetro entre 10µm e 40µm, sendo facilmente transportadas pelo ar.<sup>8,11,22,39</sup>

Os ácaros podem ser inalados e ficarem depositados nas vias aéreas de condução, onde os alérgenos podem diretamente desencadear a resposta inflamatória e os sintomas respiratórios.<sup>11,21</sup> Certos autores defendem que para entrar nos alvéolos as partículas têm de ter menos de 5µm de diâmetro, porém outros concluem que pelo menos 10% das partículas com diâmetro entre 10 e 50µm entram nos pulmões.<sup>22</sup> *H. van Woerden* levantou a hipótese de que a asma surgida em pacientes alérgicos aos ácaros possa ser causada pela inalação recorrente destes microrganismos, que podem viver durante algum tempo nos bronquíolos, aumentando a sensibilização aos mesmos. Deste modo, a infeção repetida provoca resposta alérgica que se manifesta por ataques de asma.<sup>28</sup>

A *resposta inata* inicia-se com a exposição das células epiteliais da via aérea aos ácaros do pó doméstico inalados, resultando numa rápida secreção de quimiocinas (CCL20) para atração de células dendríticas para o pulmão.<sup>11,58</sup> Seguidamente são libertadas citocinas derivadas do epitélio brônquico (IL-25, IL-33 e TSLP- thymic stromal lymphopoietin), capazes de promover a posterior *resposta adaptativa*, com ativação da resposta Th2 e produção de imunoglobulinas, além de eosinofilia e hiperreatividade da via aérea (Figura 2).<sup>11</sup>



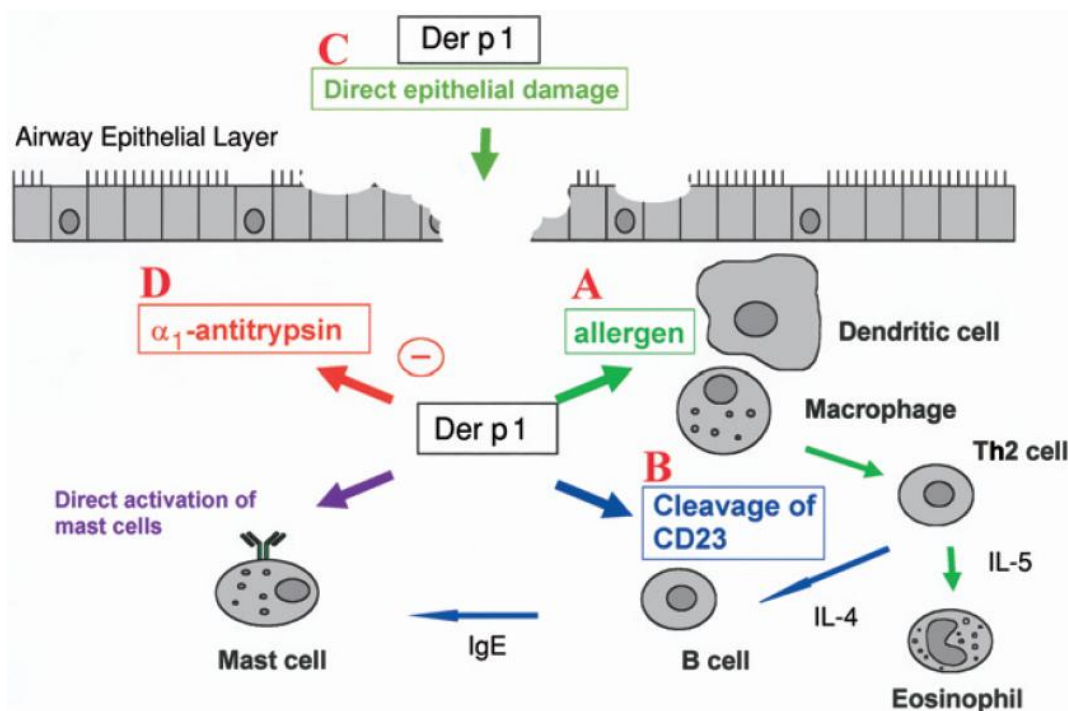
**Figura 2:** Resposta imunológica aos ácaros do pó doméstico.<sup>11</sup>

Fonte: Gregory LG, Lloyd CM (2011) Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. Trends in Immunology 32: 402-409.

As células dendríticas normalmente asseguram que o sistema imune é tolerante à exposição a antígenos inofensivos do ambiente, como os ácaros do pó doméstico. Captam os alérgenos e silenciam as células T correspondentes, promovendo a diferenciação em células T reguladoras, produtoras de IL-10. Na alergia, em vez deste mecanismo de tolerância imune, as células T desenvolvem-se no sentido da via Th2 atópica. Estudos recentes revelam o papel determinante da citocina TSLP na maturação das células dendríticas no sentido do desenvolvimento de resposta pró-alérgica via Th2.<sup>63</sup>

Os alérgenos mais estudados são os do grupo 1 que têm atividade *cisteína protease* que melhora a sua alergenidade, através de mecanismos como aumento da permeabilidade da mucosa respiratória, melhoria do processamento antígeno, com

aumento de células e mediadores inflamatórios, promoção da síntese de IgE e aumento da resposta Th2.<sup>5,27</sup> Além disso, degradam as antiproteases de defesa pulmonar como a  $\alpha_1$ -antitripsina<sup>6,27</sup> e promovem a abertura de junções tight no epitélio<sup>6,11,26,27,58</sup> facilitando o movimento de entrada de alérgenos. A atividade cisteína protease também provoca a clivagem de receptores de superfície dos linfócitos, como CD-23 e CD-25.<sup>6,22,39</sup> Em adição aos efeitos diretos na junção epitelial, as proteases podem reagir com a superfície dos receptores ativadores de protease na via aérea, provocando infiltração leucocitária e amplificando a resposta aos alérgenos (Figura 3).<sup>11</sup>



**Figura 3: Ações chave de Der p 1:<sup>6</sup>**

- A) Como alérgeno, através de
- B) Clivagem de CD23,
- C) Lesão direta do epitélio,
- D) Inibição de  $\alpha_1$ -antitripsina.

Fonte: Sharma S, Lackie PM, Holgate ST (2003) Uneasy breather: the implications of dust mite allergens. Clin Exp Allergy 33: 163-165.

Novas opções terapêuticas podem advir de um conhecimento aprofundado da patogenicidade dos ácaros, através do surgimento de inibidores das proteases específicas dos ácaros do pó doméstico, bem como de inibidores das citocinas derivadas do epitélio, durante a resposta inata.<sup>11</sup> Investigações direcionadas para o papel das células dendríticas devem ser desenvolvidas.<sup>63</sup>

### **Desenvolvimento de Alergia (Imunologia)**

O desenvolvimento de alergia começa quando o indivíduo entra em contacto com o alergénio pela primeira vez e se torna hipersensível ao mesmo. Quando o alergénio invade a membrana mucosa nasal é apresentado pelas células apresentadoras de antigénios aos linfócitos T helper 2 (Th2), que promovem a libertação de citocinas, como as interleucinas 4 e 5 (IL-4 e IL-5), atraindo células inflamatórias para as vias aéreas, como mastócitos, eosinófilos e basófilos. Além disso, os linfócitos Th2 ativam os linfócitos B que produzem um anticorpo específico, IgE, que é sobre produzido em reações alérgicas subsequentes. Estes anticorpos “atacam” os recetores dos mastócitos, que libertam grânulos que contêm histamina e leucotrienos, desencadeando os sintomas de reação alérgica.<sup>5,6,58</sup> Nas exposições seguintes ocorre libertação imediata dos mediadores químicos (leucotrienos e histamina) produzidos pelas células residentes da via aérea e que causam os sintomas de alergia. Esta é a “*fase precoce*” da reação alérgica que pode ocorrer em segundos ou minutos após a exposição ao alergénio. A reação alérgica progride para uma “*fase tardia*”, que ocorre horas após a exposição e se caracteriza pela síntese e libertação contínua de mediadores químicos. Os linfócitos Th2 têm um papel importante no desenvolvimento desta resposta tardia, sustentando o processo inflamatório em curso através da produção de citocinas como IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-31 e TNF- $\alpha$ .<sup>5,41,58</sup> Um estudo realizado em

crianças alérgicas aos ácaros do pó doméstico revela que há correlação entre a resposta de fase tardia cutânea (in vivo) e a proliferação in vitro de células T.<sup>41</sup> Tanto na asma como na rinite alérgica parece possível que os esternutos e prurido sejam característicos da fase precoce e que durante a fase tardia a asma e congestão nasal se tornem mais proeminentes.<sup>41</sup>

Características comuns aos alergénios que conferem esta capacidade para modular uma resposta imunitária são atividade enzimática, baixo peso molecular (inferior a 60-70kDa) e alta solubilidade. A manifestação de reação alérgica depende dos níveis de IgE específica produzidos, bem como de fatores ambientais como a natureza e grau da exposição ao alergénio e fatores individuais, isto é, a resposta imune particular de um indivíduo e sua predisposição genética para a sobreprodução de alergénios.<sup>5,25,39,61</sup> A resposta alérgica tem como característica proeminente a elevação persistente dos anticorpos IgE contra alergénios específicos aos quais o indivíduo afetado é exposto regularmente por inalação, ingestão ou contato cutâneo.<sup>61</sup> A alergia é a manifestação clínica da atopia, constituindo um problema de saúde pública.<sup>25,15</sup>

### **Atopia e desenvolvimento de doença alérgica:**

Indivíduos com rinite alérgica e asma geralmente têm história familiar ou pessoal de atopia, que consiste na tendência, com origem genética, para produção de reações de hipersensibilidade imediata mediadas por IgE contra substâncias geralmente inofensivas.<sup>5,25,39,58</sup> A prevalência de atopia em asmáticos aproxima-se dos 80%.<sup>9</sup> Constatase que as crianças com atopia são propensas a ter asma com maior severidade.<sup>30</sup> Apesar da associação entre asma e atopia estar bem estabelecida, os mecanismos precisos envolvidos ainda não são compreendidos.<sup>1</sup> Esta suscetibilidade genética é importante, uma vez que provoca uma predisposição global ao desenvolvimento de doença alérgica e, portanto, co-

morbilidade observada em pacientes que apresentam múltipla patologia alérgica (eczema, rinite e asma).<sup>25</sup> Perante indivíduos com Síndrome de dermatite/eczema atópico é frequente a evolução das manifestações para sintomas respiratórios, como rinite e asma, processo definido como marcha atópica.<sup>46,58,61</sup>

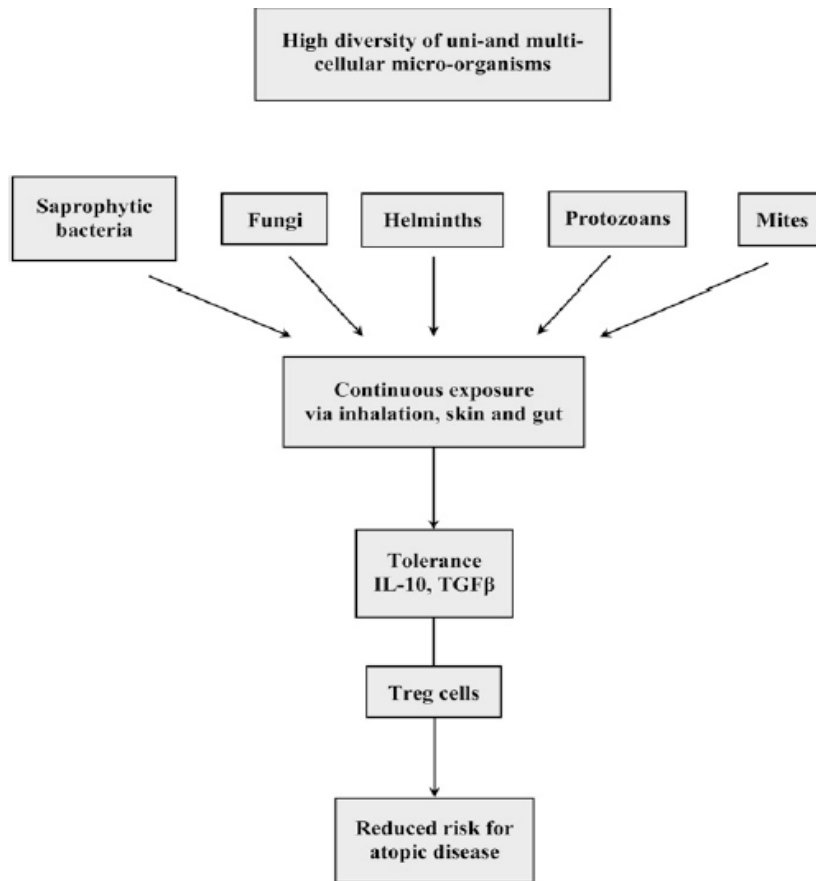
*Relação entre os conceitos: exposição ao alergénio, sensibilização alérgica e asma:*

Uma elevada exposição ao alergénio em indivíduos geneticamente suscetíveis pode levar à sensibilização alérgica. Uma exposição continuada aumenta o risco de asma ou outras doenças alérgicas.<sup>21,25,50</sup>

Enquanto que anteriormente a relação entre exposição aos ácaros do pó doméstico e a asma era linear, simples e dose-resposta, atualmente considera-se uma curva em forma de sino, isto é, perante baixa exposição e muito alta exposição aos ácaros do pó doméstico há menos risco de sensibilização.<sup>38,25</sup> Nesta sequência, autores defendem que a tolerância das populações deve ser reforçada, através da exposição a altas doses de ácaros do pó doméstico (Figura 4).<sup>9,25,38</sup> O que permanece por descobrir é a dose de alergénio que induz sensibilização ou tolerância, que pode depender do tipo de alergénio, efeito de exposições concomitantes e da suscetibilidade genética.<sup>25</sup> As implicações imunológicas do desenvolvimento de doença atenuada com altos níveis de exposição aos ácaros do pó doméstico não são claras, mas pode indicar uma elevada concentração de modificadores imunes não alérgicos (endotoxina,  $\beta$ -glucagon dos fungos) que têm papel protetor e são conhecidos por acompanhar os ácaros do pó doméstico.<sup>9</sup>

Há uma relação linear e positiva entre a sensibilização e o desenvolvimento de asma e outras doenças alérgicas. 60% das crianças sensibilizadas para os ácaros do pó

doméstico desenvolvem doença alérgica, que inclui eczema, rinite ou asma, aos 4 anos de idade.<sup>25,11</sup>



**Figura 4:** Modelo hipotético dos fatores envolvidos na relação inversa entre a ocorrência de doença atópica e a exposição contínua aos microrganismos do meio.<sup>38</sup>

Fonte: Herten L, Haahtela T (2009) Con: House dust mites in atopic diseases: accused for 45 years but not guilty? Am J Respir Crit Care Med 180: 113-119.

#### *Idade de manifestação da atopia:*

Doenças atópicas usualmente manifestam-se pela primeira vez na infância e conduzem a doença crónica que pode continuar na vida adulta.<sup>8,9</sup>

Um estudo de *Coledón et al* sugeriu que a exposição a níveis elevados de ácaros do pó doméstico no início da vida está associada ao aumento do risco de asma em idade



escolar em crianças com risco de atopia.<sup>35,48</sup> Alguns autores especificam que a formação de anticorpo IgE específico para os ácaros e desenvolvimento de sensibilização aos mesmos não ocorre até aos 3 anos de vida.<sup>15,22,25</sup> As alterações estruturais e funcionais características da via aérea do asmático são detetadas após a referida idade.<sup>16</sup>

*Jaakoola et al* provaram a associação entre atopia e asma surgida no adulto, através da elevação dos níveis de IgE total e de IgE específica para *Der p e Acarus siro*, numa relação dose dependente. Este resultado sugeriu que a importância da atopia não se limita à infância, mas que medidas de redução da sensibilização atópica poderão prevenir o surgimento da asma no adulto.<sup>3</sup>

A idade em que a exposição aos ácaros do pó doméstico tem um máximo efeito no surgimento de sensibilização não é clara:

- Investigadores concluíram que a exposição pós-natal é crucial ao desenvolvimento de sensibilização alérgica, considerando que a janela crítica em que a sensibilização alérgica conduz a asma varia desde o nascimento até aos 8 anos de idade.<sup>25,9</sup> Referem ainda que o risco de sensibilização é maior se as mães tiverem atopia ou fumarem durante a gravidez.<sup>8,25</sup> Estudos comprovam que os mastócitos se tornam células residentes da via aérea durante o desenvolvimento pós natal, porém uma exposição nesta fase aos ácaros do pó doméstico torna-os mais abundantes, condicionando um aumento da resposta alérgica, via Th2.<sup>19</sup>

- Outros consideram o período pré natal e o primeiro ano de vida como janelas de programação críticas.<sup>4,25</sup> A hipótese de desenvolvimento de plasticidade de Barker defende que perante a exposição a microrganismos, alterações metabólicas e outros fatores ambientais durante a gravidez ou período pós-natal, a via aérea segue um diferente curso no desenvolvimento, resultando num fenótipo com aumento da sensibilidade a alérgenos,

hiperreatividade e resposta Th2, o que resulta numa vulnerabilidade para o desenvolvimento de asma mais tarde na vida.<sup>4</sup>

### **Diagnóstico de Alergia aos ácaros do pó doméstico**

Atualmente há duas formas de demonstrar a presença de anticorpos IgE: in vivo através do teste prick cutâneo e in vitro pela medição da IgE específica no soro.<sup>13,21</sup> O método mais utilizado é o *teste prick cutâneo*, que é seguro e prático. Consiste na introdução percutânea no braço do paciente de amostras com pequena quantidade de alergénio padronizado, preparadas a partir de materiais naturais, usando uma lanceta.<sup>5,13</sup> Dentro de 10 minutos surge uma pápula pruriginosa palpável que pode ser medida com uma régua.<sup>13</sup> Apresenta como desvantagens a possibilidade de contaminação, de variação na composição e conteúdo do alergénio e possível existência de enzimas proteolíticas que possam causar degradação do extrato.<sup>5</sup> Outro método consiste na determinação dos níveis de anticorpos IgE específicos no soro, através das técnicas de Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (*ELISA*) ou Short For Radioallergosorbent Test (*RAST*).<sup>5</sup>

Estes métodos avaliam somente a resposta alérgica imediata mediada por IgE, o que deteta apenas parcialmente os mecanismos imunológicos. Quando existe hipersensibilidade retardada ao alergénio o *teste patch de atopia* tem maior significado, por revelar a resposta imune tardia específica ao alergénio, mediada pelos linfócitos T. Este teste pode ser positivo em doentes com rinite e asma alérgica, representando a fase asmática tardia, correlacionada com o aumento do número e fenótipo de células T específicas ao alergénio que migram para o pulmão 8 a 24 horas após a exposição ao alergénio. A técnica do teste patch de atopia requer utilização de preparações de alergénio purificadas, usando petrolato como veículo e o resultado deve ser lido às 48h e 72 horas.<sup>58</sup>

## 5. Controle Ambiental dos ácaros

Apesar da intervenção farmacológica para tratamento da asma ser efetiva no controlo dos sintomas e melhoria da qualidade de vida,<sup>1</sup> a maioria das guidelines recomenda, sempre que possível, o **tratamento não farmacológico da asma**, que envolve medidas de controlo ambiental para eliminação do contato do paciente com os ácaros do pó doméstico.<sup>49</sup> Os ácaros do pó são microrganismos microscópicos, sendo difícil avaliar o grau de exposição pela história e, por este motivo, existem kits de ensaio comercialmente disponíveis para proporcionar resultados semi-quantitativos do grau de exposição.<sup>21</sup>

Estudos científicos demonstraram que os pacientes asmáticos transferidos para altitudes elevadas<sup>5,38,38</sup> e habitações sem ácaros tiveram uma redução de sintomas.<sup>5,22</sup>

Alguns autores mencionam as seguintes medidas de controlo ambiental dos ácaros:

- Os especialistas em alergologia recomendam primordialmente a eliminação de possíveis habitats dos ácaros, como tapetes, almofadas, cortinas, brinquedos e livros da casa dos pacientes.<sup>5,35,39</sup>
- Acaricidas<sup>5,35,39</sup> - *Allerbiocid*, que contém benzoato de benzilo, reduz os níveis de ácaros em 90%.<sup>39</sup>
- Desnaturalização química (ácido tânico).<sup>35,39</sup>
- Alterações ambientais que diminuem a sobrevivência dos ácaros:
  - Redução da humidade das casas- Deve ser inferior a 50%.<sup>5,21,35,39</sup>
  - Aumento da temperatura- O uso de manta elétrica aumenta a temperatura dos colchões, reduzindo a humidade e prevenindo a infestação pelos ácaros.<sup>10,39</sup>
  - Congelamento.<sup>39</sup>

- Ventilação/Ar Condicionado- Os autores consideram que há uma correlação inversa entre as trocas de ar no interior das casas e a concentração dos ácaros.<sup>5,10,39</sup>
- Aspiração seca e húmida.<sup>5,10,21,35,39</sup>
- Limpeza de cobertores e lençóis:
  - Água com temperatura superior a 55°C elimina os ácaros.<sup>5,10,21,35</sup>
  - Água fria reduz a concentração de ácaros do pó fino em 90%.<sup>35,39</sup>
  - Lavagem a seco mata os ácaros.<sup>39</sup>
  - Lavagem com nitrogénio líquido mata os ácaros.<sup>39</sup>
- Coberturas de colchões e almofadas<sup>5,9,10,21,35,39</sup> - Considera-se que este método reduz em 10 vezes o nível de alergénios.<sup>39</sup> Existem diferentes tipos de coberturas: plástico, sintéticas permeáveis, não sintéticas e tecidos finos.<sup>35</sup>

A maioria das investigações realça que estas intervenções isoladas têm pouco benefício, pelo que se deva proceder a uma combinação de métodos de controlo ambiental, incluindo mecânicos e educacionais, que estão associados à redução do nível de alergénios e das exacerbações da asma.<sup>10,21,35</sup>

No entanto, a eficácia dos métodos de controlo ambiental é debatida, havendo uma diversidade de pontos de vista ao longo do tempo acerca dos benefícios destas práticas no manuseio da doença a longo prazo:<sup>45</sup>

- **2007:** O *National Heart Lung and Blood Institute* considera que o primeiro e mais importante passo no controlo dos alergénios que induzem a asma é reduzir a exposição.<sup>14</sup> Neste mesmo ano, as guidelines do *National Asthma Education and Prevention Program* recomendam a evicção alérgica como parte do tratamento da asma moderada a severa.<sup>22</sup>

- **2008:** O *Finnish Allergy Program* considera que as medidas de evicção de alergénios devem ser usadas apenas em situações mandatórias.<sup>14</sup>

- **2009:** As guidelines de *Global Initiative for Asthma* e *British Thoracic Society* refletem as conclusões da revisão de *Cochrane* que não mostra uma evidência consistente da evicção de alergénios na prevenção secundária da asma, mas apenas uma ténue redução da morbilidade da asma.<sup>14</sup> Esta revisão de *Cochrane*, incluiu métodos químicos (acaricidas), físicos (capas de colchão, aspiração, ventilação, aquecimento, congelamento, lavagem, filtração do ar e ionizadores) e uma combinação dos mesmos, não tendo demonstrado benefício clínico destas medidas de redução da exposição aos ácaros no pico do fluxo expiratório e na sintomatologia asmática.<sup>38,49,52,55</sup>

- **2011:** *GINA Report* de 2012 realça que os ácaros do pó doméstico são difíceis de reduzir e impossíveis de erradicar. Poucas medidas podem ser recomendadas tendo em conta que o desenvolvimento da doença é complexo e incompletamente compreendido, bem como pela sua eficácia duvidosa.<sup>1,13,27</sup> São exigidos mais estudos para melhor entendimento do benefício das medidas, antes de serem recomendadas aos doentes sem suporte apropriado por evidência clínica.<sup>7,14</sup>

Métodos que reduzem os níveis de ácaros do pó doméstico podem ser efetivos em laboratório, mas não obterem resultados nas habitações. Há evidência de que o uso de capas impermeáveis de revestimento do colchão, a lavagem da roupa da cama em água com 55-60°C e a remoção de tapetes das habitações surtem algum efeito na redução dos níveis de alergénios (Tabela 3).<sup>1</sup> Porém, mesmo quando há efetividade na redução dos ácaros do pó doméstico nas casas, não se pode assumir que ocorra uma melhoria clínica nos sintomas do doente.<sup>7</sup>

Nenhuma ação é considerada efetiva na redução dos sintomas de asma no adulto (Evidência A- Anexo 1). Apenas um estudo revelou alguma eficácia no uso de capas

impermeáveis de revestimento do colchão na redução da hiperreatividade da via aérea em crianças (Evidência B- Anexo 1 e tabela 3).<sup>1</sup>

<b>Medida de Controlo Ambiental dos ácaros do pó doméstico</b>	<b>Evidência de efeito nos níveis de alérgénio</b>	<b>Evidência de benefício clínico</b>
Capas impermeáveis de revestimento do colchão	<u>Alguma</u>	Nenhum em adultos; <u>Algum em crianças</u>
Lavagem da roupa da cama em água quente (55-60°C)	<u>Alguma</u>	Nenhum
Remoção tapetes	<u>Alguma</u>	Nenhum
Acaricidas ou ácido tânico	Fraco	Nenhum
Minimizar objetos que acumulam pó	Nenhuma	Nenhum
Aspiradores de pó com filtro HEPA e saco com dupla espessura	Fraca	Nenhum
Remoção de brinquedos	Nenhuma	Nenhum

**Tabela 3:**

Medidas de evicção dos ácaros do pó doméstico e efeitos na redução dos níveis de alérgénios e benefício clínico das mesmas.<sup>1</sup>

Adaptado de: Global Initiative For Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention (Documento da internet). Disponível em:

[http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report\\_2012.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2012.pdf).

Um problema associado a estas medidas é que as coberturas dos colchões, os aspiradores de pó com filtro HEPA (High Efficiency Particulate Air) e a instalação de sistemas de ventilação ou de aquecimento central são métodos com elevado custo.<sup>10</sup> Os

acaricidas e outros produtos anti-alérgicos, além de dispendiosos são dificilmente encontrados à venda.<sup>5</sup>

Além disso, considera-se necessário um conjunto de medidas dirigidas a toda a casa, para que haja controlo dos ácaros na mesma, salientando que estas podem ter diferentes efeitos em cada habitação.<sup>5,39</sup> Nenhuma intervenção implementada isoladamente irá adquirir benefícios suficientes para ser efetiva em termos económicos.<sup>1</sup>

É fácil aconselhar a evicção de aeroalergénios, porém é uma meta difícil de alcançar ou manter.<sup>50</sup> Estas práticas exigem um controlo meticoloso, constante e por tempo indefinido, o que é uma tarefa complicada para a maioria das pessoas, senão impossível, justificando a baixa adesão aos regimes de prevenção rigorosos.<sup>5,9,38</sup> Por exemplo, mesmo reduzindo os ácaros nas casas dos doentes, pode haver contato com os mesmos em diferentes locais frequentados pelo paciente,<sup>10,38</sup> além de que o nível de redução pode não ser suficientemente baixo para evitar reação imune aos alergénios.<sup>9,30</sup>

Considera-se também difícil o controlo da rápida reprodução destas partículas microscópicas.<sup>5</sup> Há poucos conhecimentos acerca de quando e onde a exposição aos aeroalergéneos ocorre, como reduzi-la e como identificar os que beneficiam com a redução da exposição.<sup>14</sup>

Alguns autores assumem que a *evicção de monoalergénio* não é eficaz, uma vez que não previne o desenvolvimento de asma ou a sensibilização a outros alergénios.<sup>12,16,21,25,38</sup> Assim sendo, realçam o benefício das *intervenções multifacetadas*, uma vez que em adição à evicção dos vários alergénios do interior das casas a que o indivíduo está exposto, incluem uma redução no fumo do tabaco ambiental, encorajamento ao aleitamento materno e medidas dietéticas.<sup>12,21,35,38</sup> Estas intervenções destinadas a modificar os vários fatores de risco para a asma permitiram descobrir que perante uma abordagem multifacetada e

personalizada individualmente podem ser obtidos bons resultados na redução dos ácaros do pó doméstico e melhoria concomitante da função respiratória das crianças com asma, como também uma redução dos custos relacionados com a doença.<sup>12</sup> Porém devido à complexidade em projetar e avaliar os resultados destas intervenções multifacetadas<sup>12,38</sup> alguns autores concluem que não serão a solução para problemas da comunidade como a asma e as alergias.<sup>38</sup>

O uso destes métodos de evicção dos ácaros do pó doméstico num contexto de **prevenção primária** de doença alérgica obteve resultados promissores em estudos cujo público alvo eram crianças com mais de 5 anos de idade, porém requerem mais investigação antes de surgirem conselhos definitivos em contexto de saúde pública. É provável que futuramente estas intervenções possam ser aplicadas em grupos de alto risco, pela história familiar de atopia.<sup>7</sup> Outros autores optam por uma posição contraditória considerando esses métodos ineficazes na prevenção da asma.<sup>16</sup>

Os **estudos futuros** devem ser mais rigorosos e conter diferentes métodos de evicção, com monitorização cuidadosa da exposição e dos resultados clínicos relevantes.<sup>5,9</sup> Devem ser aprofundados os efeitos clínicos das intervenções a longo prazo.<sup>10</sup>

É importante considerar o potencial da evicção de alergénios na perspetiva estratégica de investimento na saúde da comunidade, uma vez que a prevalência da asma está a aumentar, logo por todos os biliões gastos no tratamento desta doença é prudente aprofundar a exposição e desenvolver e testar corretamente a eficácia das intervenções preconizadas.<sup>14</sup> Quanto ao **impacto económico** das intervenções de controlo ambiental de alergénios foi estimado que uma melhoria dos ambientes indoor pode resultar numa redução de 10 a 30% dos sintomas de asma e custos associados. Devem ser feitos



investimentos em intervenções de baixo custo e educação da população para melhorar os seus ambientes habitacionais, com probabilidade de resultar em benefícios significativos e duradouros para as crianças asmáticas, com possível prevenção de asma em famílias de maior risco.<sup>10</sup>

## 6. Imunoterapia com extratos de ácaros

As estratégias de tratamento da asma devem ser individualizadas para cada doente e modificadas de modo a obter um controlo adequado dos sintomas e da doença ao longo do tempo.<sup>15</sup> O controlo da asma é usualmente alcançado através do tratamento com corticóides inalados, porém o seu uso prolongado em doses elevadas pode estar associado ao risco de efeitos secundários. Além disso, apesar de os corticóides inalados melhorarem os sintomas e inibirem as exacerbações da asma, este tratamento não é curativo.<sup>11,18,29</sup> Assim, em adição ao tratamento farmacológico destinado a minimizar a clínica asmática e alérgica e das medidas de evicção já referidas, a imunoterapia ou hipossensibilização com alérgenos dos ácaros do pó apresenta potencial tanto para prevenir a progressão da doença alérgica como em termos terapêuticos.<sup>5,29</sup> A imunoterapia tem sido praticada desde 1911 e tem sofrido uma evolução significativa nas últimas duas décadas.<sup>61</sup> A este propósito referencia-se as Recomendações para padronização de ensaios clínicos da Imunoterapia específica para Alergias Respiratórias, com base na Organização Mundial de Alergia<sup>65</sup>.

### 6.1. Imunoterapia Subcutânea

A imunoterapia clássica, subcutânea, consiste na injeção de extratos de ácaros no paciente com doses crescentes,<sup>1,5,18,33,46,61</sup> semanalmente, seguido de uma fase com doses de manutenção administradas com intervalos de cerca de 4 semanas, durante 3 a 5 anos, conforme a resposta de cada doente e as propriedades da vacina.<sup>45</sup>

O **objetivo** deste procedimento é a indução gradual de tolerância aos alérgenos dos ácaros no sistema imune do doente, sendo correntemente o único tratamento com potencial de alterar o curso natural da doença.<sup>1,13,18,27,29,33,45,46,56,61</sup>

Os **mecanismos de ação** da imunoterapia têm sido extensamente estudados.<sup>61</sup> Tem-se tornado claro que o balanço na frequência e função entre células T reguladoras e efetoras é a chave para resposta imune normal ou atópica aos alérgenos ambientais.<sup>38</sup> Investigações científicas mostram que através do aumento de células T reguladoras ocorre uma diminuição das citocinas Th2 como IL-4, IL-5, IL-13, IL-17 e IL-32 e aumento de INF- $\gamma$ , IL-2 e IL-12 (citocinas Th1), havendo uma troca da resposta tipo Th2 para Th1.<sup>5,27,29,33,56,61</sup> A redução da atividade Th2 resulta de mecanismos de anergia ou tolerância.<sup>5,37,56</sup> A tolerância das células T é caracterizada pelo surgimento de células T reguladoras específicas para o antígeno que produzem citocinas como IL-10, INF- $\gamma$  e TGF- $\beta$  com atividade imunossupressora e imunoreguladora.<sup>27,33,56,61</sup> A imunoterapia reduz as células e mediadores inflamatórios na mucosa nasal e na via aérea.<sup>61</sup> Ocorre também troca da síntese de anticorpos de IgE para IgG (sobretudo IgG<sub>4</sub>)<sup>56,59,61</sup> e para IgA, o que mimetiza uma resposta imune saudável aos alérgenos ambientais.<sup>61</sup>

A principal **vantagem** da imunoterapia é ser destinada à causa da alergia e não apenas aos sintomas, o que permite reduzir ou eliminar drasticamente a reação alérgica.<sup>5,27</sup>

Estudos científicos concluem que a imunoterapia subcutânea é efetiva na asma alérgica.<sup>9,13,45,56,57,60,61</sup> Uma revisão de *Cochrane* estabeleceu a comparação da imunoterapia com placebo confirmando a eficácia desta terapia na asma, com redução dos sintomas, da necessidade de medicação e da hiperreatividade brônquica.<sup>1,11,29,56</sup> Outro estudo de *Blumberg et al* incluiu doentes asmáticos alérgicos aos ácaros do pó doméstico que foram divididos em dois grupos: um recebeu imunoterapia com extrato de *Der p* associada a corticóides inalados e outro recebeu placebo e corticóide inalado. Concluiu-se que a imunoterapia reduziu a dose de corticóide inalado necessária para manter o controle da asma, melhorou a tolerância aos alérgenos dos ácaros do pó doméstico na pele e pulmões e alterou a resposta imune humoral com um aumento inicial dos anticorpos IgE

específicos para os ácaros do pó doméstico, seguido por um declínio dos mesmos aliado ao aumento marcado do fator bloqueador de IgE.<sup>29</sup>

As **indicações para início de imunoterapia** dependem não só da necessidade do indivíduo objetivada pelo grau de severidade da doença, como também da percepção pelo próprio da influência da doença na sua qualidade de vida. Indivíduos com elevado nível educacional são mais propensos a procurar este tratamento.<sup>45</sup>

A imunoterapia é mais efetiva em crianças, comparado com pacientes mais velhos, mas raramente se inicia antes dos 5 anos de idade.<sup>18,61</sup> Perante doentes com idade mais jovem (inferior a 45 anos) é expectável um melhor resultado da imunoterapia subcutânea, devido a uma esperança média de vida mais longa, além de um maior impacto na qualidade de vida, por maiores expectativas de uma vida mais ativa. Já os indivíduos mais velhos têm menos probabilidade de receber imunoterapia subcutânea, uma vez que têm menos anos para usufruir dos resultados positivos para a saúde e estão mais dispostos a lidar com os sintomas da alergia comparado com os mais novos.<sup>45</sup>

A presença de alterações permanentes da via aérea (inflamação e remodelação) induzidas pela asma alérgica representa um mau prognóstico na efetividade da imunoterapia.<sup>18</sup>

Os principais **inconvenientes** da imunoterapia subcutânea são o fato de a terapêutica injetável ser de longa duração<sup>1,45,61</sup> e de haver necessidade de espera por um período de meia hora após a injeção.<sup>1</sup> As **reações adversas** no local da injeção podem variar desde um mínimo e imediato rubor e uma pápula, até uma resposta alérgica retardada, dolorosa e extensa.<sup>1</sup> Como reações adversas sistémicas, salienta-se a possibilidade de anafilaxia que pode ser ameaçadora à vida<sup>1,5,46,60,61</sup> e que tem sido minimizada pela aplicação de pequenas doses por longos períodos.<sup>5</sup> Já ocorreram mortes por imunoterapia específica em pacientes com asma severa.<sup>1</sup> Apenas 2-3 milhões de pessoas de entre 55 milhões com doenças

alérgicas recorrem à imunoterapia subcutânea<sup>61</sup>, uma vez que esta consiste num programa de tratamento que requer investimentos significativos, em termos de tempo, esforço e custos.<sup>45,61</sup> Tem ainda como desvantagens a dificuldade em estandardizar os extratos utilizados.<sup>5</sup>

A **qualidade dos extratos** depende do procedimento de extração e condições de armazenamento, em meio de cultura semelhante à composição do estrato córneo humano, para que haja uma reprodutibilidade da potência dos alérgénios.<sup>5,27</sup> Alguns alérgénios podem não estar representados por degradação durante a preparação do extrato.<sup>5</sup> O uso de extratos permite a identificação da fonte do alérgénio, mas não da molécula específica à qual o paciente é alérgico.<sup>5</sup>

No **campo preventivo**, investigadores consideram que a imunoterapia subcutânea previne a progressão da rinite alérgica para a asma.<sup>13,18,29,45,51,60,61</sup> Deve ser iniciada o mais cedo possível aquando o diagnóstico de alergia, para modificar a progressão a longo prazo da inflamação. A imunoterapia previne também o desenvolvimento de novas sensibilizações.<sup>13,18,61</sup> O efeito preventivo mantém-se durante 7 anos após o tratamento.<sup>1,9</sup> Esta persistência de efetividade está relacionada com alterações imunológicas induzidas pela imunoterapia, especialmente nos linfócitos T e seu perfil de citocinas e produção de anticorpos bloqueadores, que acarretam alterações na história natural da doença respiratória alérgica.<sup>46</sup> Embora alguns autores considerem a imunoterapia promissora na prevenção da asma, ainda não existem dados definitivos que o provem.<sup>9</sup>

## **6.2. Imunoterapia Sublingual**

Pela possibilidade de surgimento de reações anafiláticas com a imunoterapia subcutânea, foram propostas estratégias mais seguras na administração de extratos de

alergénios, através da introdução em 1990s da imunoterapia sublingual.<sup>46,56,59</sup> Pode ser administrada em casa e requer menos idas ao médico, o que aumenta a compliance.<sup>45,46,60</sup> Atualmente em alguns países europeus é mais usada que a imunoterapia subcutânea clássica.<sup>46,59,61</sup>

Devido à exposição perene aos ácaros do pó doméstico, a imunoterapia sublingual pode ser iniciada em qualquer período do ano.<sup>27</sup> Consiste na toma de comprimidos cujo ingrediente ativo é uma mistura de alergénios de culturas dos ácaros do pó doméstico. Os comprimidos são colocados por baixo da língua e passado alguns minutos são deglutidos.<sup>27,33,57,61</sup> Inclui uma fase inicial de doses crescentes seguida do tratamento de manutenção na dose máxima.<sup>27,61</sup> A duração do tratamento deve ter o mínimo de 3 anos,<sup>27,46,61</sup> mas se os sintomas clínicos de alergia não estão adequadamente controlados é possível manter a imunoterapia durante 5 anos.<sup>27</sup>

A imunoterapia sublingual tem 1/10 do risco da subcutânea.<sup>61</sup> É bem tolerada, apresentando um **perfil de segurança** livre de reações adversas graves. Estão descritas apenas reações locais, como prurido oral temporário, e, mais raramente, prurido na garganta e ouvidos.<sup>46,56,57,60,61</sup> Estudos descrevem também reações gastrointestinais, como náuseas, vômitos e diarreia e reações sistémicas raras como urticária e exacerbação da asma ou rinite.<sup>46,61</sup> As reações locais geralmente afetam 20-40% dos doentes, mas são facilmente geridas e não requerem a remoção do tratamento. O indivíduo apresenta maior risco de reações adversas por imunoterapia sublingual, caso tenha desenvolvido previamente reação sistémica à imunoterapia subcutânea.<sup>46</sup>

Meta-análises referem que a imunoterapia sublingual é claramente eficaz na rinite alérgica, reduzindo a clínica e a necessidade de fármacos anti-alérgicos, enquanto que a sua eficácia na asma alérgica é ainda debatida.<sup>56</sup> Apesar disso a maioria das meta-análises

mostram eficácia na asma, com redução dos sintomas e da dose de corticóides inalados, sem comprometer o controlo da asma, qualidade de vida do doente ou função pulmonar.<sup>13,27,46,56,57,61</sup> Segundo as recomendações de *Sopo et al* a imunoterapia sublingual está indicada em crianças com pelo menos 4 anos de idade, com asma persistente, média a moderada, devido a sensibilização aos ácaros do pó doméstico.<sup>59</sup>

A imunoterapia sublingual tem um **objetivo de ação** semelhante ao da subcutânea.<sup>27,56</sup>

Em termos **preventivos**, a imunoterapia sublingual mostrou capacidade de impedir o desenvolvimento de novas sensibilizações e o início da asma em doentes com rinite.<sup>56,61</sup> Descobertas mostram que a imunoterapia sublingual mantém a eficácia clínica durante alguns anos após a interrupção, pelo seu mecanismo de ação que modifica a história natural da alergia.<sup>56,27,61</sup> Um estudo mostrou que os doentes tratados durante 3 anos mantêm benefício clínico durante 7 anos após suspensão e os tratados durante 4 a 5 anos mantêm benefício por cerca de 8 anos.<sup>46</sup>

Como **desvantagens**, a imunoterapia sublingual é menos efetiva que a subcutânea e ainda não foi testada para misturas de múltiplos alérgenos.<sup>61</sup>

Quanto ao **custo-efetividade** da imunoterapia sublingual na asma induzida pelos ácaros do pó doméstico, considera-se que o maior custo médio anual ocorre no primeiro ano, pelos gastos com a imunoterapia propriamente dita somados aos medicamentos sintomáticos necessários. A vantagem económica torna-se evidente nos anos seguintes e sobretudo quando a imunoterapia é interrompida, devido à persistência de um bom controlo clínico em doentes tratados com imunoterapia sublingual. Estudos revelam que a imunoterapia sublingual pode reduzir o custo global da rinite alérgica e asma.<sup>27,56</sup>

### **6.3. Recomendações da Imunoterapia do GINA Report de 2012**

O *GINA Report de 2012* conclui que a imunoterapia deve ser considerada apenas a nível terapêutico após falência da intervenção farmacológica e dos mecanismos rigorosos de evicção ambiental, uma vez que apesar de aparentes benefícios há que pesar certas reações adversas e inconvenientes. No entanto, não existem estudos comparando a terapêutica farmacológica e imunoterapia.<sup>1</sup>

A imunoterapia considera-se benéfica para a Asma e Rinite alérgica, porém as respetivas guidelines recomendam o seu uso conforme a severidade das doenças isoladamente. O problema coloca-se quando há concomitância de ambas as patologias com diferentes níveis de severidade no mesmo paciente, pelo que a decisão de realização de imunoterapia se deva centrar no doente. Estudo recente conclui que perante doentes alérgicos aos ácaros do pó doméstico que apresentem rinite e asma os fatores que devem ser preponderantes na prescrição de imunoterapia são a severidade da rinite e a idade jovem.<sup>18,46</sup>

Informações do *GINA Report* de 2012 referem que o recurso à imunoterapia para prevenir o desenvolvimento de asma em crianças com outras doenças atópicas permanece em investigação, pelo que não é uma prática recomendável.<sup>1</sup>

### **6.4. Abordagens experimentais de imunoterapia**

Uma perspetiva efetiva futura será a elaboração de um diagnóstico específico e prescrição terapêutica de acordo com o perfil de reatividade ao alérgénio de cada paciente. Isto poderá ser conseguido num contexto de imunoterapia subcutânea e sublingual através de alérgénios recombinantes dos ácaros do pó doméstico, produzidos recorrendo a técnicas de biologia molecular.<sup>5</sup> Um alérgénio recombinante eficaz deve ter a capacidade de ligação



de IgE, de estimulação de células T específicas e de indução da desgranulação dos basófilos, semelhante ao alergénio natural.<sup>5</sup> Constituem vantagens dos alergénios recombinantes a possibilidade de produção de quantidades ilimitadas de alergénios, com custos razoáveis e com maior standardização do conteúdo dos alergénios presentes,<sup>5</sup> permitindo a imunização adaptada aos alergénios major a que o paciente é alérgico, com dosagens mais exatas e adequadas.<sup>5,61</sup> Outra vantagem potencial destes alergénios é a hipótese de produção de variantes com reduzida atividade alérgica, diminuindo o risco de efeitos adversos e o potencial de anafilaxia durante a imunoterapia subcutânea.<sup>5,11,61</sup> Torna-se essencial purificar e analisar os alergénios naturais e comparar com os recombinantes, o que torna também possível a deteção de reatividade cruzada entre alergénios de diferentes espécies de ácaros do pó doméstico.<sup>5</sup> Esta reatividade cruzada explica porque é que muitos indivíduos alérgicos têm uma sensibilização a múltiplas espécies, como é o caso de *Der p 1* e *Der f 1*.<sup>27,39</sup>

Além disso e relativamente à imunoterapia subcutânea, como as células T têm um papel dominante na síntese de IgE, os péptidos das células T podem ser úteis nas vacinas, podendo induzir anergia das células T específicas ao alergénio. Outra hipótese serão as vacinas com alergénios em junção com adjuvantes da estimulação da via Th1, por exemplo o IL-12.<sup>61</sup>

Pesquisas no campo da imunoterapia sublingual devem ser desenvolvidas no sentido de melhoria da técnica de administração, tais como uso de formulações muco-adesivas que melhorem o contato do extrato de alergénio com a mucosa oral. Além disso deve investigar-se a possibilidade de introdução de adjuvantes capazes de aumentar a resposta imunológica no sentido de aumento de tolerabilidade, como agentes de indução da produção de IL-10.<sup>56</sup>

## 7. Conclusão

Os dados epidemiológicos relativos à prevalência, mortalidade e custos da asma consideram-se desanimadores e fortemente alarmantes. A necessidade de a médio prazo se delinear um plano de intervenção mais ativo e eficaz no campo do controlo, tratamento e prevenção da asma obriga a agir sobre fatores que estão na origem deste atual flagelo da sociedade. Muitos cientistas concordam que a par do crescimento da prevalência da asma, também a alergia aos ácaros do pó doméstico tem aumentado.<sup>5,9</sup> Assim se justifica a pertinência do tema Ácaros e Asma, abordado de forma sintética mas objetiva neste trabalho.

Inúmeras investigações procuram comprovar ou refutar a associação entre os ácaros do pó doméstico e a asma, pelas possíveis implicações clínicas deste pressuposto em termos de saúde pública.<sup>51</sup> Na última década foi concluído que a exposição a estes microrganismos pode desencadear ou não asma, atendendo a vários fatores (tipo de alérgeno, idade, via e dose da exposição, aliado a uma multiplicidade de fatores genéticos).<sup>25</sup> Deste modo, potenciais interações gene-ambiente constituem a etiologia da sensibilização aos ácaros do pó doméstico e surgimento de asma alérgica.<sup>7-9,11,19,51</sup>

As exacerbações da asma estão entre as causas mais comuns de morbilidade das crianças e resultam num aumento das despesas de saúde na população pediátrica.<sup>40</sup> Constata-se que as crianças com atopia são propensas a ter asma com maior severidade.<sup>30</sup> Esta suscetibilidade genética é importante, uma vez que provoca uma predisposição global ao desenvolvimento de doença alérgica e, portanto, co-morbilidade observada em pacientes que apresentam múltipla patologia alérgica (eczema, rinite e asma).<sup>25</sup> Estudos concluem que 60% das crianças sensibilizadas para os ácaros do pó doméstico desenvolvem doença alérgica, que inclui eczema, rinite ou asma aos 4 anos de idade.<sup>11,25</sup> A concomitância de

rinite alérgica com asma tem sido associada a custos mais elevados com cuidados de saúde em doentes asmáticos.<sup>20</sup> Estes motivos justificam a necessidade de controlo da patologia sobretudo em crianças com historial familiar de atopia ou que apresentem dermatite/eczema atópico com possível evolução para sintomas respiratórios, como rinite e asma, processo definido como marcha atópica.<sup>46,58,61</sup>

Os ácaros domésticos constituem a principal fonte de alérgenos do pó das casas,<sup>14,22,38,39,52,53</sup> sendo as espécies *Der p*, *Der f* e *Eur m* particularmente importantes nas doenças alérgicas e predominantes em casas europeias.<sup>5,21,27,32,35</sup> Evidências sugerem que mais importante que a variação sazonal dos ácaros é a relação destes com a variabilidade das habitações onde as pessoas vivem, que se correlaciona com a morbilidade da asma.<sup>30,36,37</sup> Novas opções terapêuticas podem advir de um conhecimento aprofundado da patogenicidade dos ácaros, através do surgimento de inibidores das proteases específicas dos ácaros do pó doméstico, bem como de inibidores das citocinas derivadas do epitélio, durante a resposta inata.<sup>11</sup>

A eficácia dos métodos de controlo ambiental dos ácaros do pó doméstico é debatida, havendo uma diversidade de pontos de vista ao longo do tempo acerca dos benefícios destas práticas no manuseio da doença a longo prazo.<sup>45</sup> Dados recentes do *GINA Report* de 2012 realçam que os ácaros do pó doméstico são difíceis de reduzir e impossíveis de erradicar, pelo que poucas medidas podem ser recomendadas, tendo em conta que o desenvolvimento da doença é complexo e incompletamente compreendido, bem como pela sua eficácia duvidosa.<sup>1,13,27</sup> As guidelines evidenciam que o uso de capas impermeáveis de revestimento do colchão, a lavagem da roupa da cama em água com 55-60°C e a remoção de tapetes das habitações surtem algum efeito na redução dos níveis de alérgenos, porém nenhuma ação é considerada efetiva na redução dos sintomas de asma no adulto e apenas um estudo revelou alguma eficácia no uso de capas impermeáveis de revestimento do

colchão na redução da hiperreatividade da via aérea em crianças.<sup>1</sup> Nenhuma intervenção implementada isoladamente irá adquirir benefícios suficientes para ser efetiva em termos económicos,<sup>1</sup> pelo que estudos científicos defendem que perante uma abordagem multifacetada e personalizada individualmente podem ser obtidos resultados favoráveis na redução dos ácaros do pó doméstico e melhoria concomitante da função respiratória das crianças com asma, como também uma redução dos custos relacionados com a doença.<sup>12</sup> O uso destes métodos de evicção dos ácaros do pó doméstico num contexto de prevenção primária de doença alérgica requer mais investigação antes de surgirem conselhos definitivos em contexto de saúde pública.<sup>7</sup> Em suma, atendendo ao impacto económico desta doença torna-se prudente aprofundar quando e onde a exposição aos aeroalergéneos ocorre, como reduzi-la e como identificar os que beneficiam com a redução da exposição. Torna-se também fundamental desenvolver e testar corretamente a eficácia das intervenções preconizadas antes de serem recomendadas aos doentes sem suporte apropriado por evidência clínica.<sup>7,14</sup>

A imunoterapia com extratos de ácaros é considerada o único tratamento com potencial de alterar o curso natural da doença,<sup>1,13,18,27,29,33,45,46,56,61</sup> sendo destinada à causa da alergia e não apenas aos sintomas, o que permite reduzir ou eliminar drasticamente a reação alérgica.<sup>5,27</sup> Estudos científicos concluem que a imunoterapia subcutânea é efetiva na asma alérgica,<sup>9,13,45,56,57,60,61</sup> porém apresenta reações adversas sistémicas, como a possibilidade de anafilaxia, que pode ser ameaçadora à vida.<sup>1,5,46,60,61</sup> Além disso, consiste num programa de tratamento que requer investimentos significativos, em termos de tempo, esforço e custos.<sup>45,61</sup> Já a imunoterapia sublingual é bem tolerada, apresentando um perfil de segurança livre de reações adversas graves.<sup>61</sup> Pode ser administrada em casa e requer menos idas ao médico, o que aumenta a compliance.<sup>45,46,60</sup> Considera-se eficaz em termos terapêuticos<sup>13,27,46,56,57,61</sup> e preventivos.<sup>56,61</sup> Estudos revelam que a imunoterapia sublingual

pode reduzir o custo global da rinite alérgica e asma.<sup>41,50</sup> O *GINA Report de 2012* evidencia que a imunoterapia apenas deve ser considerada a nível terapêutico após falência da intervenção farmacológica e dos mecanismos rigorosos de evicção ambiental. O recurso à imunoterapia para prevenção do desenvolvimento de asma em crianças com outras doenças atópicas permanece em investigação, pelo que não é uma prática recomendável.<sup>1</sup> Uma perspectiva efetiva futura será a elaboração de um diagnóstico específico e prescrição terapêutica de acordo com o perfil de reatividade ao alergénio de cada paciente, o que poderá ser conseguido através de alergénios recombinantes, no contexto de imunoterapia subcutânea e sublingual. Podem também ser introduzidos adjuvantes capazes de aumentar a resposta imunológica no sentido de aumento de tolerabilidade.<sup>56,61</sup> Além disso e relativamente à imunoterapia sublingual devem ser desenvolvidos campos de pesquisa no sentido de melhoria da técnica de administração, tais como uso de formulações muco-adesivas que melhorem o contato do extrato de alergénio com a mucosa oral.<sup>56</sup>

## 8. Anexo 1

### Category of evidence

- Ia: Evidence for meta-analysis of randomized controlled trials
- Ib: Evidence from at least one randomized controlled trial
- IIa: Evidence from at least one controlled study without randomization
- IIb: Evidence from at least one other type of quasi-experimental study
- III: Evidence from non-experimental descriptive studies, such as comparative studies, correlation studies, and case-control studies
- IV: Evidence from expert committee reports or opinions or clinical experience of respected authorities, or both

### Strength of recommendation

- A: Directly based on category I evidence
- B: Directly based on category II evidence or extrapolated recommendation from category I evidence
- C: Directly based on category III evidence or extrapolated recommendation from category I or II evidence
- D: Directly based on category IV evidence or extrapolated recommendation from category I, II, or III evidence

Esquemas de classificação de demonstrações de evidência.<sup>36</sup>

Fonte: Rosenfeld L, Chew GL, Rudd R, et al (2011) Are Building Level Characteristics Associated with Indoor Allergens in the Household? Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine 88: 14-24.

## 9. Referências Bibliográficas

1. Global Initiative For Asthma. Global Strategy For Asthma Management And Prevention (Documento da internet). Disponível em: [http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA\\_Report\\_2012.pdf](http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2012.pdf).
2. Erwin W. Gelfand, MD (2010) O impacto da asma no doente, na família e na sociedade. *Postgraduate Medicine* 34: 6-12.
3. Jaakkola M, Leromnimon M, Jaakkola J (2006) Are atopy and specific IgE to mites and molds important for adult asthma? *J Allergy Clin Immunol* 117: 642-648.
4. Shuk-Mei HO (2010) Environmental epigenetics of asthma: An update. *J Allergy Clin Immunol* 126: 453-465.
5. Milián E, Díaz AM (2004) Allergy to House Dust Mites and Asthma. *P R Health Sci J* 23: 47-57.
6. Sharma S, Lackie PM, Holgate ST (2003) Uneasy breather: the implications of dust mite allergens. *Clin Exp Allergy* 33: 163-165.
7. Jusufagic AS, Simpson A, Woodcock A (2006) Dust Mite Allergen Avoidance as a Preventive and Therapeutic Strategy. *Current Allergy and Asthma Reports* 6: 521-526.
8. Shin JW, Sue JH, Song TW, Kim KW et al (2005) Atopy and House Dust Mite Sensitization as Risk Factors for Asthma in Children. *Yonsei Med J* 46: 629-633.
9. Gaffin JM, Phipatanakul W (2009) The role of indoor allergens in the development of asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 9: 128-135.
10. Wu F, Takaro TK (2007) Childhood Asthma and Environmental Interventions. *Environmental Health Perspectives* 115: 971-975
11. Gregory LG, Lloyd CM (2011) Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. *Trends in Immunology* 32: 402-409.
12. Williams SG, Brown CM, Falter KH, Alverson CJ et al (2006) Does a Multifaceted Environmental Intervention Alter the Impact of Asthma on Inner-City Children? *Journal of the National Medical Association* 98: 249-259.
13. Sporik R, Henderson J, Hourihane JOB (2009) Clinical Immunology Review Series: Na approach to the patient with allergy in childhood. *Clinical and Experimental Immunology* 155: 378-386.
14. Tovey ER, Marks GB (2011) It's time to rethink mite allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 128: 723-727.
15. Lemanske RF, Busse W (2010) Asthma: Clinical expression and molecular

mechanisms. *J Allergy Clin Immunol* 125: 95-102.

16. Martinez FD (2011) New insights into the natural history of asthma: Primary prevention on the horizon. *J Allergy Clin Immunol* 128: 939-945.

17. Bouzington E, Forabosco P, Koppelman GH, et al (2010) Meta-analysis of 20 genome-wide linkage studies evidenced new regions linked to asthma and atopy. *European Journal of Human Genetics* 18: 700-706.

18. Bosquet J, Demoly P, François-B M (2001) Specific immunotherapy in rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 87: 38-42.

19. Winkle LSV, Baker GL, Chan JKW, Schelegle ES et al (2010) Airway Mast Cells in a Rhesus Model of Childhood Allergic Airways Disease. *Toxicological Sciences* 116: 313-322.

20. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF et al (2011) Is allergic rhinitis a trivial disease? *Clinics* 66:1573-1577.

21. Diette GB, McCormack MC, Hansel NN, Breysse PN, Matsui EC (2008) Environmental Issues in Managing Asthma. *Respir Care* 53: 602-617.

22. Platts-Mills TA, Erwin EA, Heymann PW, Woodfolk JÁ (2009) Pro: The evidence for a causal role of dust mites in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 180: 109-121.

23. Perzanowski MS, Platts-Mills TAE (2009) Further confirmation of the relevance of cockroach and dust mite sensitization to inner-city asthma morbidity. *Clinical and Experimental Allergy* 39: 1291-1293.

24. Krone CA, Ely JT (2002) Asthma: more than mites? *N Z Med* 115: 1156

25. Arshad SH (2009) Does Exposure to Indoor Allergens Contribute to the Development of Asthma and Allergy? *Curr Allergy Asthma Rep* 10: 49-55.

26. Nathan AT, Peterson EA, Chakir J, Wills-Karp M (2009) Innate immune responses of airway epithelium to house dust mite are mediated through  $\beta$ -glucan- dependent pathways. *J Allergy Clin Immunol* 123: 612-618.

27. Frati F, Incorvaia C, David M, Scurati S et al (2012) Requirements for acquiring a high-quality house dust mite extract for allergen immunotherapy. *Drug Design, Development and Therapy* 6: 117-123.

28. Woerden H (2004) Dust mites living in human lungs- the cause of asthma? *Med Hypotheses* 63: 193-197.

29. Blumberga G, Groes L, Dahl R (2011) SQ-standardized house dust mite immunotherapy as na immunomodulatory treatment in patients with asthma. *Allergy* 2011



66: 178-185.

30. Gent J, Belanger K, Triche EW, Bracken MB, Beckett WS, Leaderer BP (2009) Association of pediatric asthma severity with exposure to common household dust allergens. *Environ Res* 109: 768-774.
31. Wijga A, Tabak C, Postma DS et al (2011) Sex differences in asthma during the first 8 years of life: the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy (PIAMA) birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 127: 275-277.
32. Goldhahn K, Bockelbrink A, Nocon M, Almqvist C et al (2009) Sex-specific differences in allergic sensitization to house dust mites: a meta-analysis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 102: 487-494
33. Ciprandi G, Passalacqua G (2008) Allergy and the nose. *Clinical and Experimental Immunology* 153: 22-26.
34. Douwes J, Strien R, Doekes G, Smit J et al (2006) Does early indoor microbial exposure reduce the risk of asthma? The Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 117: 1067-1073
35. Baxi SN, Phipatanakul W (2010) The Role of Allergen Exposure and Avoidance in Asthma. *Adolesc Med State Art Review* 21: 57-73.
36. Rosenfeld L, Chew GL, Rudd R, et al (2011) Are Building Level Characteristics Associated with Indoor Allergens in the Household? *Journal of Urban Health: Bulletin of the New York Academy of Medicine* 88: 14-24.
37. Rosenfeld L, Rudd R, Chew GL, Emmons K et al (2010) Are Neighborhood-Level Characteristics Associated with Indoor Allergens in the Household? *J Asthma* 47: 66-75.
38. Herten L, Haahtela T (2009) Con: House dust mites in atopic diseases: accused for 45 years but not guilty? *Am J Respir Crit Care Med* 180: 113-119.
39. Fernandez-Caldas E (2000) Acaros y Asma. *Temas de Medicina: Asma Brônquica*, (Bial Far), pp 81-102.
40. Sharma S, Raby B, Hunninghake GM, Avila L et al (2009) Variants in TGF $\beta$ 1, Dust Mite Exposure, and Disease Severity in Children with Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 356-362.
41. Moed H, Wijk G, Jongste JC, Wouden JC (2008) Skin tests, T cell responses and self reported symptoms in children with allergic rhinitis and asthma due to house dust mite allergy. *Clinical and Experimental Allergy* 39: 222-227.
42. Sanchez-Machín I, Gonzalez P, Iglesias-Souto J, Iraola V, Matheu V (2011)

Asthma and rhinitis by storage mites. *Allergy* 66: 1615-1625.

43. Braidó F, Baiardini I, Menoni S, Gani F et al (2012) Patients with Asthma and Comorbid Allergic Rhinitis: Is Optimal Quality of Life Achievable in Real Life? *Plos One* 7: 1-5.
44. Jáuregui I, Dávila I, Sastre J, Batra J, Cuvillo A et al (2011) Validation of ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) classification in pediatric population: The Pedrial study. *Pediatr Allergy Immunol* 22: 388-392.
45. Petersen KD, Kronborg C, Gyrd-Hansen D, et al (2010) Characteristics of patients receiving allergy vaccination: to which extent do socio-economic factors play a role? *European Journal of Public Health* 21: 323-328.
46. Incorvaia C, Rienzo AD, Celani C, Makrì E, Frati F (2012) Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy: a review. *Ann Ist Super Sanità* 48: 172-176.
47. Antonicelli L, Braschi MC, Bilò MB et al (2011) Congruence between international guidelines and mite specific immunotherapy prescribing practices. *Respiratory Medicine* 105: 1441-1448.
48. Celedón JC, Milton DK, Ramsey CD (2007) Exposure to dust mite allergen and endotoxin in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 120:144-149.
49. Johansen HK, Gotzsche PC (2011) House dust mite control measures for asthma (review). *The Cochrane Collaboration*.
50. Nam HS, Siebers R, Lee SH, Park JS et al (2008) House Dust Mite Allergens in Domestic Homes in Cheonan, Korea. *Korean J Parasitol* 3: 187-189.
51. Johnson CC, Ownby DR, Havstad SL, Peterson EL (2004) Family history, dust mite exposure in early childhood and risk of pediatric atopy and asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 114: 105-110
52. Gotzsche PC, Johansen HK (2008) House dust mite control measures for asthma: systematic review. *Allergy* 63: 646-659.
53. Thomas WR (2010) Geography of house dust mite allergens. *Asian Pac J Allergy Immunol* 28: 211-224.
54. Acevedo N, Sánchez J, Erler A, Mercado D (2009) IgE cross-reactivity between *Ascaris* and domestic mite allergens: the role of tropomyosin and the nematode polyprotein ABA-1. *Allergy* 64: 1635-1643.
55. Gotzsche PC, (2007) Asthma guidelines on house dust mite are not evidence-based.

Lancet370: 2100-2101.

56. Incorvaia C, Riario-Sforza GG, Incorvaia S, Frati F (2010) Sublingual immunotherapy in allergic asthma: Current evidence and needs to meet. *Ann Thorac Med* 5: 128-132.
57. Mosbouse ech H (2011) Tolerability and efficacy of house dust mite AIT. *Allergy* 66: 55-56.
58. Fuiano N, Incorvaia C (2011) The atopy patch test: is it time to redefine its significance. *Ann Allergy Asthma Immunol* 106: 278-282.
59. Sopo, SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S (2004) Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature. *Arch Dis Child* 89: 620-624.
60. Mohapatra SS, Qazi M, Hellermann G (2010) Immunotherapy for Allergies and Asthma: Present and Future. *Curr Opin Pharmacol* 10: 276-288.
61. Bot CMA, Moed H, Berger MY, Roder E, Groot H et al (2008) Randomized double-blind placebo-controlled trial of sublingual immunotherapy in children with house dust mite allergy in primary care: study design and recruitment. *BMC Family Practice* 9: 59-68.
62. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon A, Bateman E, Cruz A, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012; 12:204.
63. Steinman RM, Banchereau J (2007) Taking dendritic cells into medicine: Nature Publishing Group. 449: 419-426.
64. Mapa Acarológico de Portugal (Documento da Internet). Disponível em: [www.spaic.pt](http://www.spaic.pt).
65. G. W. Canonica et Al. - Recommendations for standardization of clinical trials with Allergen Specific Immunotherapy for respiratory allergy. A statement of a World Allergy Organization (WAO) taskforce. *Allergy* 2007: 62: 317–324.