



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

RICARDO JOSÉ PEREIRA MENDONÇA

Imunoterapia Sublingual em Crianças

ARTIGO DE REVISÃO SISTEMÁTICA

ÁREA CIENTÍFICA DE PEDIATRIA

Trabalho realizado sob a orientação de:

MESTRE CARLA CHAVES LOUREIRO

PROFESSORA DOUTORA GUIOMAR GONÇALVES DE OLIVEIRA

MARÇO 2018

ÍNDICE

Resumo/ <i>Abstract</i>	3
Introdução	5
Métodos	7
Pesquisa bibliográfica	7
Análise de dados	9
Imunoterapia Sublingual	10
Alergia ao amendoim.....	10
Alergia às proteínas do leite de vaca	12
Alergia a pólenes	14
Alergia a ácaros	18
Estudo dos mecanismos imunológicos	25
Alergia a diversos alérgenos.....	30
Discussão	36
Bibliografia.....	41

RESUMO

A imunoterapia sublingual corresponde a uma terapia de hipossensibilização eficaz para doenças alérgicas que tem vindo a ganhar importância pela sua eficácia, segurança e facilidade de administração, colmatando as desvantagens do uso de imunoterapia subcutânea e oral. Este trabalho teve como intuito rever investigações, concluindo acerca da sua eficácia em distintos alérgenos, segurança, qualidade de vida e adesão à terapêutica, bem como apreciar os parâmetros de avaliação mais representativos desta terapia.

Para a elaboração foram pesquisados trabalhos desde 2010 até novembro de 2017, em Inglês, Português, Espanhol e Francês, utilizando a PubMed, Cochrane Library, Embase e Índice das Revistas Médicas Portuguesas. Foram excluídos trabalhos que não abordavam a imunoterapia sublingual, revisões, casos-clínicos, resultados que não foram obtidos exclusivamente em crianças e estudos com menos de 30 crianças.

Com 88 trabalhos obtidos, a imunoterapia sublingual mostrou-se eficaz para todas as alergias, estando melhor estudada em alergias ambientais do que em alimentares. Mostrou-se segura, com taxas de adesão, compliance e qualidade de vida elevadas e o uso de altas doses e o tratamento em crianças polissensibilizadas também se provou eficaz e seguro. A partir de um ano de tratamento os resultados são mais consistentes e a adesão é superior para crianças a partir dos quatro anos de idade. Os parâmetros essenciais para estudo da eficácia ainda não estão esclarecidos, no entanto parecem passar pelo estudo do aumento de IgG4 e IL10 e da diminuição de Th2.

Assim, a imunoterapia sublingual foi considerada uma boa terapêutica de substituição da imunoterapia subcutânea e oral, quer em crianças mono ou polissensibilizadas, sendo necessários mais estudos no tratamento de alergias alimentares.

Palavras-chave: Imunoterapia Sublingual; Criança; Alergia; Eficácia.

ABSTRACT

Sublingual immunotherapy is an hipossensibilization therapy effective to allergic diseases that is becoming more important by its efficacy, safety and easiness to manage, filling the disadvantages of subcutaneous and oral immunotherapy. This work had the intent of grouping investigations, concluding about the efficacy in different allergens, safety, life quality and compliance to the treatment, as well as the evaluation parameters more representative of this therapy.

To do this work, papers published since 2010 until November 2017 were researched in English, Portuguese, Spanish and French, using the PubMed, Cochrane Library, Embase and Índice - Revistas Médicas Portuguesas. Projects that didn't studied sublingual immunotherapy, reviews, case reports, results that weren't obtained exclusively in children, and studies with less than 30 children were excluded.

With 88 articles selected, sublingual immunotherapy showed to be effective in all allergies, being better studied in environmental allergies than in food allergies. Revealed itself safe, with high adherence, compliance and life quality improvement. The use of high doses and the treatment in polysensitized children also was proved to be effective and safe. The results were stronger after one year of treatment and the adherence was superior for children older than four years old. The essential parameters for the control of efficacy are not well established yet, however they seem to pass by IgG4 and IL10 levels increase and Th2 decrease.

Therefore, sublingual immunotherapy was considered a good alternative treatment to subcutaneous and oral immunotherapy, in children mono or polysensitized, being needed more studies for food allergy.

Key-words: Sublingual Immunotherapy, Child, Allergy, Efficacy

INTRODUÇÃO

A imunoterapia sublingual (SLIT) existe desde 1989 (1) e corresponde a uma terapia de hipossensibilização (2) eficaz no tratamento de doenças alérgicas (3) e recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) (4). Nesta terapia, a solução com alergénio é colocada debaixo da língua por alguns minutos sendo depois deglutida (5). Geralmente inicia-se o tratamento com uma dose baixa e vai-se aumentando gradualmente até a dose de manutenção ser atingida, induzindo tolerância imunológica contra o alergénio pretendido, e eliminando ou reduzindo os sintomas alérgicos (4).

A imunoterapia sublingual, juntamente com a imunoterapia subcutânea, são as duas formas de imunoterapia mais conhecidas (6) sendo o tratamento com alergénios específicos o único com potencial de modificar o curso natural da doença (7). A imunoterapia subcutânea é considerada inconveniente e desconfortável, tendo diversos efeitos secundários, incluindo reações sistémicas, em idades pediátricas (6).

Deste modo, a utilização da mucosa oral evita injeções, o que baixa a incidência de reações adversas sistémicas, aumentando assim a segurança, tolerabilidade e conveniência da terapia, principalmente em crianças (7).

As doenças alérgicas respiratórias (rinite e asma) estão constantemente a aumentar mundialmente sendo a rinite alérgica a doença crónica mais comum em crianças e representam um problema de saúde com implicações económicas (2, 8). Tem sido demonstrado que crianças alérgicas têm mais infeções respiratórias que as não alérgicas (9). De facto, desempenho escolar, assiduidade, atividades diárias e qualidade de sono são significativamente afetados em crianças com rinite alérgica (5). A SLIT tem sido melhor estudada para o tratamento de alergias respiratórias, no entanto a informação ainda é limitada no tratamento de alergias alimentares (10). Ainda não existem diretrizes para

o tratamento de alergia a amendoim (11), no entanto tem havido um crescente interesse em desenvolver terapias para alergias alimentares (12).

Relativamente aos mecanismos subjacentes, acreditava-se que as células T *helper* 1 e 2 (Th2 e Th1) seriam as mais envolvidas, com a consequente ausência de eosinófilos e aumento da resposta de imunoglobulina (Ig) G com níveis aumentados de IgG4, no entanto estudos mais recentes revelam que os principais reguladores da tolerância aos alérgenos sejam as células T reguladoras (Treg) (2).

Apesar das diversas vantagens, muitos aspetos relacionados com os mecanismos subjacentes a estes processos e potenciais biomarcadores não estão totalmente caracterizados (13), como a idade mínima de início de tratamento, o risco e benefício da terapia de crianças muito jovens (14) e a eficácia da SLIT a um único alérgeno em indivíduos polissensibilizados (15).

Sendo este um tema relativamente recente e ainda em estudo, é importante agrupar as conclusões encontradas até ao momento, de modo a resumir as certezas e concluir sobre os aspetos ainda por estudar. Deste modo, pretende-se com este trabalho sumariar os trabalhos mais recentes, apontando as conclusões e a fiabilidade de cada trabalho, e concluir acerca das certezas e do que é ainda necessário investir no estudo.

MÉTODOS

Pesquisa bibliográfica

A pesquisa bibliográfica deste trabalho foi realizada no dia 29 de novembro de 2017 e foram selecionados artigos desde o ano de 2010. Foi utilizado o método “População, Intervenção, Comparação, Outcome” (PICO), sendo a população alvo crianças até aos 18 anos, a imunoterapia sublingual a intervenção estudada, comparando-a com as restantes formas de imunoterapia e apresentando as conclusões dos trabalhos sobre o seu uso, vantagens, complicações e repercussão no futuro.

Foram utilizadas 4 bases de dados, sendo a pesquisa na PubMed feita através de: *“Sublingual Immunotherapy [MAJR]”*, ordenando por data de publicação e com os filtros: *“Publication date from 2010/01/01; Humans; English; Portuguese; Spanish; Child: birth-18 years”*. Foram encontrados 123 artigos. De seguida, foi pesquisado na Cochrane Library as palavras: *“(“Sublingual Immunotherapy”[Mesh]) AND “Child”[Mesh]”*, ordenando por data de publicação e com os filtros: *“published in the last 10 years; Humans; English; French; Portuguese; Spanish”*. Foram encontrados apenas 2 artigos diferentes dos previamente encontrados na PubMed. Seguidamente, recorreu-se à pesquisa na Embase das palavras: *“sublingual immunotherapy'/exp/mj AND 'child'/exp AND [2010-2017]/py”* obtendo-se um total de 232 artigos, dos quais 68 eram já identificados na PubMed e 14 eram de outras línguas que não Inglês, Francês, Espanhol e Português, fazendo um total de 150 artigos da Embase. Finalmente, pesquisou-se no Índice das Revistas Médicas Portuguesas as palavras: *“Imunoterapia Sublingual Criança”*, obtendo-se 8 artigos.

Assim, de forma a selecionar os artigos finais de entre os 283, excluíram-se os trabalhos que não abordavam a SLIT (1 na PubMed e 1 na Embase), as Revisões (28 da Pubmed e 7 da Embase), os *Case Report* (3 da PubMed e 10 da Embase), os que não se aplicavam exclusivamente a crianças (36 da PubMed, 70 da Embase e 8 da ÍndexRMP) e os resultados que foram obtidos com menos de 30 crianças em estudo (9 da PubMed e 22 da Embase), obtendo-se um total de 88 trabalhos para a realização desta revisão.

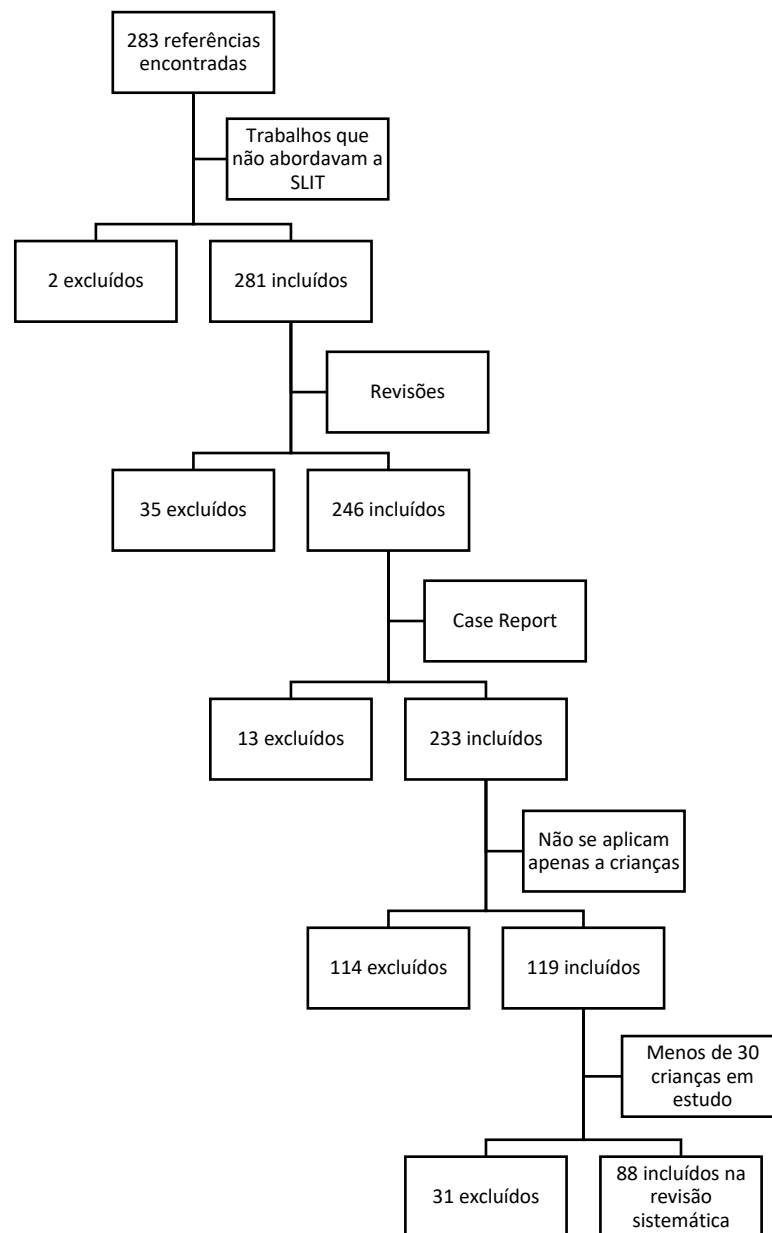


Figura 1 – Fluxograma do processo de seleção dos trabalhos pesquisados.

Análise de dados

Os trabalhos selecionados foram agrupados em tabelas de acordo com os alergénios que testaram e para cada um foi apresentado o seu objetivo, o número de crianças estudadas e as suas idades, a duração e as doses da imunoterapia, os principais resultados e conclusões obtidos e o risco de viés, bem como o nível de evidência.

O risco de viés de cada trabalho foi ponderado com base nas diretrizes de classificação presentes no livro “*Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions*”(16), com modificações, que corresponderam a 5 categorias, cada uma, se presente, somando 1 ponto ao risco de viés de cada trabalho: falta de randomização, falta de ocultação de alocação, ensaio inapropriadamente cego, falta de apresentação de dados ou outras fontes de viés. Deste modo, categorizou-se de 0 a 1 como baixo risco; 2 a 3 médio risco; e 4 a 5 como alto risco de viés.

O nível de evidência de cada trabalho teve por base uma adaptação à escala recomendada pelo grupo GRADE - “*Grading quality of evidence and strength of recommendations*”(17) - em que o estudo teria alto nível de evidência se fosse randomizado, baixo se fosse um estudo observacional ou muito baixo se tivesse outra evidência. Destes três, baixaria de nível se existissem limitações graves (menos 1 nível) ou muito graves (menos 2 níveis) da qualidade do estudo, inconsistências importantes (menos 1 nível), algumas (menos 1 nível) ou muitas (menos 2 níveis) incertezas sobre o trabalho, informações imprecisas (menos 1 nível) ou alta probabilidade de apresentar vieses (menos 1 nível). Pelo contrário, o trabalho aumentaria de nível caso existisse uma relação clara entre a dose administrada e resposta (mais 1 nível) ou evidência forte (mais 1 nível) ou muito forte (mais 2 níveis) de risco relativo superior a 2.

IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL

Dos 88 trabalhos selecionados, sete dedicaram-se ao estudo de crianças alérgicas ao amendoim (10-12,18-21), três ao estudo de sensibilização a leite de vaca (22-24), 16 analisaram crianças sensibilizadas a pólenes (principalmente gramíneas) (7,25-39), 41 estudaram o efeito da SLIT em crianças alérgicas a ácaros (4,6,13,14,15,40-74) e 21 dedicaram-se a crianças polissensibilizadas (5,8,9,75-92).

Alergia ao amendoim

As características principais dos sete trabalhos que estudaram o efeito da SLIT na alergia ao amendoim encontram-se apresentadas na Tabela 1. Focaram-se na comparação com a imunoterapia oral (OIT) (12), o efeito da terapia em alta dose (19), o seu efeito a longo prazo (20) e as características imunológicas envolvidas (10,11,12,18,21).

Foram utilizadas crianças entre um e 18 anos em grupos de 33 a 115 elementos e a duração dos estudos variou entre 12 e 48 meses. Na maioria destes trabalhos apenas foram descritas as doses de manutenção que corresponderam a 2 mg diários de proteína de amendoim (11,12,18-21). Para estabelecer a tolerância, a maioria utilizou uma prova de 5000 mg de proteína de amendoim no final do tratamento (11,12,18-20). De entre as conclusões encontradas destacam-se em todos a eficácia da SLIT, bem como a manutenção da sua eficácia após 4 semanas de suspensão (20), segundo o grupo de *Ahmad et al.* a tolerância aumenta com a duração do tratamento (19) e na comparação com a OIT a SLIT mostrou-se mais segura, os testes cutâneos melhoraram em ambas, IgG4 e IgE/IgG4 com melhores resultados na OIT e os restantes parâmetros estudados – como IgE, IgA, CD4⁺, CD25⁺ e FoxP3⁺ - sem diferenças entre ambos (12). As restantes conclusões dos mecanismos envolvidos prenderam-se com o decréscimo de IgE específica que não foi significativo (18) ou foi significativo, mas não foi preditor de

tolerância (11); IgG4 específica com aumento na maioria, mas também não foi preditor de tolerância (11); e Ara h 2 e Ara h 3 não se alteraram no fim do tratamento no grupo de *Burk et al* (21).

Salienta-se que o risco de viés foi considerado médio para a maioria dos trabalhos por falharem na randomização e alocação (10,11,18-20) e não fornecerem informações tais como a dose utilizada ou a duração do tratamento (10) e o nível de evidência foi baixo na maioria por serem trabalhos observacionais (10,11,18-21).

Tabela 1. Características dos estudos em crianças alérgicas ao amendoim.

Estudo	Nº de crianças (intervalo de idades)	Objetivo	Duração do Tratamento	Dose de manutenção (de proteína de amendoim)	Resultados/Conclusão	Risco de Viés	Nível de Evidência
Edwin et al. (11)	47 (1-11 anos)	Eficácia e mecanismos da SLIT	36 meses	2mg diários	Induziu tolerância em 32% das crianças; IgE específico desceu e IgG4 subiu na maioria; Ig não preditores da tolerância	Médio (2)	Baixo
Kim et al. (18)	44 (1-11 anos)	Tolerância clínica da SLIT	36 meses	2mg diários	Tolerância clínica em 5 dos 12 que completaram o tratamento; Testes cutâneos com diminuição significativa da reatividade; IgE específico não desceu significativamente; IgG4 específico subiu significativamente	Alto (5)	Muito baixo
Stacy et al. (12)	50 (2-11 anos)	Eficácia e mecanismos da SLIT comparando com OIT	24 meses	2mg diários; 4000mg diários de OIT	SLIT mais segura que OIT; IgE específico semelhante em ambas; IgG4 específico subiu mais em OIT; IgE/IgG4 desceu mais em OIT; Testes cutâneos com redução da reatividade em todos; IgA e IgE específicos, CD4 ⁺ , CD25 ⁺ , FoxP3 ⁺ sem diferenças entre ambos	Baixo (1)	Alto
Morris et al. (10)	115 (2-18 anos)	Mecanismos e eficácia da SLIT	Sem referência	Individualizada e baseada nos testes cutâneos e/ou testes sanguíneos	IgE específico, IgE, IgG4 estudados mas não apresentados a evolução dos resultados; É um tratamento potencialmente benéfico	Alto (6)	Muito baixo

Ahmad et al. (19)	55 (1-11 anos)	Eficácia com altas doses e tratamento longo	48 meses	2mg diários até 12 meses seguido de 4mg diários até aos 48 meses	Tolerância de ingestão aumentou até 800-5000g de proteína de amendoim; A tolerância aumenta com o aumento do tratamento	Alto (4)	Baixo
Yang et al. (20)	37 (1-11 anos)	Capacidade da SLIT induzir tolerância	36-60 meses	2mg diários	86% toleraram ingestão de mais de 800mg de amendoim; 32% toleraram 5000mg e destes a maioria manteve resposta passadas 4 semanas	Médio (3)	Baixo
Burk et al. (21)	33 (1-11 anos)	Averiguar se marcadores imunológicos são preditores da resposta	12 meses	2mg diários	30% toleraram 2500mg de amendoim; Os restantes toleraram em média 460mg; Grupo que tolerou tinha resultados iniciais mais baixos de IgE, Ara h 2 e Ara h 3. Resultados não se alteraram significativamente no fim da terapêutica.	Baixo (1)	Baixo

Alergia às proteínas do leite de vaca

As características dos estudos feitos em crianças alérgicas ao leite de vaca encontram-se descritas na Tabela 2. Foram envolvidos grupos de 30 e 51 crianças com idades entre os cinco e os 17 anos. Estudaram a sua eficácia e segurança e relação com utilização posterior de OIT (22,24). A duração do tratamento variou de seis (23) a 27 meses de SLIT ou 15 meses de SLIT com 12 meses posteriores de OIT (22,24). Os grupos de *Seopaul et al.* e *Keet et al.* dedicaram-se ao mesmo estudo com uma dose de SLIT aumentando até atingir 7 mg diários de proteína de leite de vaca e passados 15 meses um grupo continuou com SLIT, outro passou para 1000 mg diários de OIT e outro para 2000 mg diários de OIT (22,24); a dose no trabalho de *De Boissieu et al.* não foi especificada (23).

Seopaul et al. concluíram que as reações adversas foram semelhantes em todos os grupos, no entanto o grupo com terapêutica apenas de SLIT apresentou menos reações respiratórias e menos uso de antihistaminicos e inaladores beta-agonistas (22). O grupo

de *De Boissieu et al.* demonstrou uma adesão excelente, sem efeitos secundários, no entanto não revelou eficácia significativa da SLIT, apesar de a dose tolerada ter aumentado ligeiramente (23). *Keet et al.* observaram que apesar das reações adversas serem semelhantes nos grupos, durante a OIT existiram mais reações adversas sistémicas, os grupos de SLIT com OIT apresentaram maior tolerância no final do tratamento, IgG4, IgE específico e CD63 não se relacionaram com a resposta clínica e níveis iniciais elevados de CD63 e CD203c relacionaram-se com menor resposta à terapêutica (24).

Todos os trabalhos foram considerados como tendo alto nível de evidência e médio (22,24) ou baixo (23) risco de viés.

Tabela 2. Características dos estudos a crianças alérgicas às proteínas do leite de vaca.

Estudo	Nº de crianças (intervalo de idades)	Objetivo	Duração do Tratamento	Dose	Resultados/Conclusão	Risco de Viés	Nível de Evidência
Seopaul et al.(22)	30 (não especificado)	SLIT antes de OIT melhora a segurança	Grupo 1: 15 meses de SLIT + 12 meses de OIT; Grupo 2: 27 meses de SLIT	Objetivo de 7mg de SLIT diários; 1000 ou 2000mg diários de OIT	Reações entre os dois grupos foram semelhantes, no entanto o grupo 2 apresentou menos reações respiratórias e menor uso de antihistaminicos e inaladores	Médio (2)	Alto
De Boissieu et al. (23)	51 (5-12 anos)	Eficácia da SLIT comparada com restrição de leite de vaca na dieta	6 meses	Não especificado	Adesão excelente; Sem efeitos secundários; Não mostrou eficácia significativa na SLIT, no entanto a dose alergizante aumentou	Baixo (1)	Alto
Keet et al. (24)	30 (6-17 anos)	Eficácia e segurança de SLIT e SLIT seguida de OIT	Grupo 1: 15 meses de SLIT + 12 meses de OIT; Grupo 2: 27 meses de SLIT	Objetivo de 7mg de SLIT diários; 1000 ou 2000mg diários de OIT	Mais reações adversas durante OIT; Grupo 1 apresentou mais tolerância; IgG4, IgE específico e CD63 não se relacionaram com a resposta clínica; Níveis iniciais elevados de CD63 e CD203c relacionaram-se com pior resposta à terapêutica	Médio (2)	Alto

Alergia a pólenes

As características principais dos estudos feitos a crianças alérgicas a pólenes encontram-se apresentadas na Tabela 3. Dos 16 trabalhos analisados, 12 dedicaram-se apenas ao efeito da SLIT em alergia a pólen de gramíneas (25,27-30,33-36,7,37,39), dois estudaram crianças sensibilizadas a vários alérgenos de pólenes e não especificaram quais (26,31), o grupo de *Di Mauro et al.* dedicou-se ao efeito da SLIT na sensibilização a gramíneas e a árvore (38) e o grupo de *Gaiduk et al.* dedicou-se apenas à alergia a pólen de árvore (32).

Dois trabalhos tiveram como objetivo o resultado da terapia utilizando altas doses (25,30). Com nível de evidência alto e baixo risco de viés, concluíram que os sintomas, o uso de medicação e a hiperreatividade brônquica melhoraram e mantiveram-se significativamente melhores durante o ano a seguir à terapia, no entanto o tempo do tratamento não se relacionou diretamente com os parâmetros clínicos utilizados (25); concluíram também que é seguro e bem tolerado, que a IgE específica sofreu pouca variação e que as IgG1 e IgG4 sofreram diferenças significativas (30).

Focando-se na comparação entre SLIT perene ou sazonal, o grupo de *Pajno et al.* concluiu com médio risco de viés que em ambos os grupos o tratamento foi bem tolerado, níveis de IgE sem alterações significativas, níveis de IgG4 mostraram-se elevados primeiro na perene e no ano seguinte na sazonal e os sintomas e uso de medicações apresentaram melhores resultados na imunoterapia perene (27). Já o grupo de *Stelmach et al.* concluiu com baixo risco de viés que tanto a terapia pré-sazonal como a perene foram eficazes, sem diferenças na medição do Pico Expiratório (PEF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (FEV1), CD4⁺, CD25⁺ e FoxP3⁺ e que a Fração Expirada de Óxido Nítrico (FeNO) decresceu significativamente em ambos os grupos e a terapia pré-sazonal teve eficácia mais elevada nos sintomas nasais (28).

Três trabalhos focaram-se nas diferenças entre imunoterapia com diferentes alergénios, quer de pólen de gramíneas, quer de outros pólenes (26,29,39). A imunoterapia com múltiplos alergénios mostrou-se eficaz nos 3 trabalhos e a segurança foi elevada com poucos efeitos secundários. O grupo de *Coste et al.* demonstrou também com baixo nível de evidência que doentes com menos sensibilizações tiveram menos sintomas e diminuíram mais o uso de medicação e que a terapia não evita o aparecimento de novas sensibilizações (39). Já o grupo de *Marcucci et al.* concluiu, com alto nível de evidência, que a IgE específica aumenta na maioria dos alergénios estudados enquanto que a IgG4 aumenta numa minoria dos pólenes (29).

Dois trabalhos com o mesmo grupo de crianças estudaram a eficácia da SLIT administrada isoladamente, com suplemento de Vitamina D ou com o probiótico *Lactobacillus rhamnosus* GG (7) e a eficácia da SLIT com suplemento de Vitamina D comparada com o placebo (36). Com risco de viés médio e baixo nível de evidência, mostraram que a SLIT associada à Vitamina D foi mais eficaz na redução dos sintomas nasais e de asma quando comparada com o placebo e não apresentou diferenças significativas na Fração Expirada de Óxido Nítrico (36). Já o outro trabalho demonstrou aumento significativo na percentagem de CD4⁺, CD25⁺ e FoxP3⁺ na SLIT isolada, com o probiótico e com o suplemento de Vitamina D quando comparados com o grupo controlo e no grupo com o probiótico a indução dos parâmetros referidos foi mais elevada e as células TLR (Toll-like receptor) positivas apresentaram-se mais reduzidas que nos outros grupos (7).

Com o objetivo de estudar o efeito da SLIT após 3 anos da terapia, o grupo de *Sablaylorles et al.* estudou 46 crianças e verificou que a sintomatologia permaneceu baixa após os 3 anos e que durante as épocas dos pólenes houve aumento dos sintomas menor como espirros, rinorreia e irritação da conjuntiva (31).

Os 2 trabalhos que estudaram SLIT com alergénios a pólenes de árvores demonstraram eficácia da terapia e boa tolerância (32,38). O que estudou apenas o pólen de árvore (sem associação com o pólen de gramíneas), demonstrou também uma diminuição dos efeitos adversos relacionada com o decorrer da terapia (32).

Trabalhos com o objetivo principal de estudar a segurança e eficácia da SLIT concluíram, que é uma terapia bem tolerada e segura (33-35). Com alto risco de viés o grupo de *Karagiannis et al.* observou redução dos sintomas tanto em crianças polissensibilizadas como monossensibilizadas (33); e o grupo de *Divekar et al.*, com baixo risco de viés, concluiu que IgE e IgG4 específicos não apresentaram alterações significativas no fim do tratamento (35).

Finalmente o grupo de *Valovirta et al.*, com baixo risco de viés e alto nível de evidência e com o objetivo de concluir sobre o efeito da SLIT na prevenção de asma, estudou 812 crianças, verificando uma diminuição dos sintomas de asma e uso de medicação. Confirmaram também que IgE total, IgE específica e testes cutâneos tiveram melhores resultados quando comparados com o placebo e que não houve nenhuma alteração na prevenção de asma nas crianças que tinham predisposição (vista pelos critérios pulmonares de asma) (37).

Tabela 3. Características dos estudos em crianças alérgicas a pólen.

Estudo	Nº de crianças (intervalo de idades)	Objetivo	Duração do Tratamento	Dose de manutenção (Laboratório)	Resultados/Conclusão	Risco de Viés	Nível de Evidência
Majak et al. (25)	35 (6-17 anos)	Seguimento o após tratamento de alta dose	24 meses e 12 meses de seguimento	O recomendado para "staloral 300 IR" (Stallergenes)	Sintomas e medicação melhoraram e mantiveram-se no último ano; Hiperreatividade brônquica melhorou; Discrepância entre eficácia da SLIT e parâmetros clínicos	Baixo (1)	Alto

Pandey et al. (26)	100 (3-18 anos)	Polissensibilização a pólenes	Não especificado	De acordo com as guidelines (não especificado)	O uso de múltiplos alérgenos não aumenta os efeitos secundários; Boa eficácia	Alto (5)	Muito baixo
Pajno et al. (27)	80 (8-16 anos)	SLIT perene ou sazonal	36 meses; Sazonal foi dada nos primeiros dias da época do pólen até ao fim junho	6 gotas 5 dias por semana na concentração de 300 IR/ml (Stallergenes)	Bem tolerado; Sintomas e medicação melhor na perene; IgE sem alterações significativas; IgG4 com aumento na perene e no ano seguinte na sazonal	Médio (2)	Alto
Stelmach et al. (28)	60 (6-18 anos)	SLIT perene ou pré sazonal	24 meses; Pré sazonal 8 semanas antes da época dos pólenes	4 gotas por dia de "staloral 300 IR" (Stallergenes)	Ambos eficazes; Pré sazonal mais eficaz em sintomas nasais; Sem diferenças na medicação PEF, FEV1 e PD20; FeNO com decréscimo significativo; Sem diferenças em CD ₄ ⁺ , CD ₂₅ ⁺ , FoxP3 ⁺	Baixo (0)	Alto
Marcucci et al. (29)	30 (não especificado)	Resposta de IgE específico a diferentes pólenes de gramíneas	Pelos menos 24 meses	240 IR 3 dias por semana (staloral 300 IR) (Stallergenes)	IgE específico aumento na maioria dos pólenes; IgG4 aumento em poucos pólenes	Médio (2)	Alto
Wahn et al. (30)	207 (4-12 anos)	Efeito com alta dose	24 meses	4 gotas diárias (contendo cerca de 40 µg) (Allergopharma Joachim Ganzer KG)	IgE específico com pouca variação; IgG1 e IgG4 com diferenças significativas; Bem tolerado; Seguro	Baixo (0)	Alto
Sablayrolles et al. (31)	46 (não especificado)	Estado após 3 anos do tratamento	36 a 48 meses	Protocolo de 10 IR-300 IR (Stallergenes)	Sintomatologia permaneceu baixa; Durante a época polínica houve aumento dos sintomas minor	Médio (3)	Baixo
Gaiduk et al. (32)	100 (5-18 anos)	Eficácia e segurança SLIT com pólen de árvore	Outono e inverno em 3 anos	Máximo tolerado (não especificado)	Eficácia foi aumentando com os tratamentos; Efeitos adversos foram diminuindo	Alto (5)	Muito baixo
Karagiannis et al. (33)	449 (4-17 anos)	Impacto da SLIT com pólen de gramíneas Oralair 5	48 meses	Não especificada (Stallergenes)	Bem tolerado; Sintomas com redução significativa; Crianças polialérgicas beneficiaram tanto quanto as monoalérgicas	Alto (4)	Baixo
Eberle et al. (34)	829 (5-17 anos)	Segurança da SLIT com pólen de gramínea-5	190 ± 89 dias pré ou sazonal	300 IR (Stallergenes)	Segurança elevada; Tolerabilidade elevada pelos doentes, pais e investigadores	Alto (5)	Baixo

Divekar et al. (35)	345 (5-17)	Eficácia e segurança da SLIT	39 semanas	15 µg diários (não especificado)	Melhoria dos sintomas, qualidade de vida e menos uso de medicação; IgE e IgG4 específicos sem alterações significativas	Baixo (1)	Alto
Jerzynska et al. (36)	50 (5-12 anos)	Eficácia de SLIT isolada, com suplemento de vit D ou placebo	5 meses	300 IR de pólen de gramíneas-5 e 1000 IU vit D (Stallergenes)	SLIT com vit D mais eficaz que placebo nos sintomas de asma, nasais e melhoria do FEV1; FeNO sem diferenças significativas	Médio (2)	Baixo
Jerzynska et al. (7)	100 (5-12 anos)	Eficácia da SLIT isolada, com probiótico ou suplemento de vit D ou placebo	5 meses	300 IR de pólen de gramíneas-5 e 1000 IU vit D (Stallergenes)	Aumento significativo de CD4+, CD25+, FoxP3+ nos grupos com SLIT; Com probiótico a indução foi mais elevada e as células TLR positivas mais reduzidas	Baixo (0)	Alto
Valovirta et al. (37)	812 (5-12 anos)	Efeito na SLIT na prevenção de asma	36 meses de SLIT e 24 meses de follow-up	Não especificada	Sintomas de asma ou uso de medicação foram diminuídos; IgE total, IgE específico e testes cutâneos reduzidos quando comparados com o placebo	Baixo (1)	Alto
Di Mauro et al. (38)	99 (não especificada)	Comparação de 2 tipos de SLIT	36 meses	Não especificada	A mudança de produtor não alterou a percepção dos doentes à SLIT	Alto (5)	Muito baixo
Coste et al. (39)	36 (6-16 anos)	Efeito da SLIT em múltiplos alérgenos de pólen de gramínea	12 meses	240IR diários (Stallergenes)	Eficaz independentemente dos alérgenos de pólen que é sensível; Doentes com menos sensibilizações têm menos sintomas e menos medicação; Não evita o aparecimento de novas sensibilizações	Alto (4)	Baixo

Alergia a ácaros

As características referentes aos estudos aplicados em crianças alérgicas a ácaros e os trabalhos que se focaram nos parâmetros imunológicos referentes a essa sensibilização encontram-se representados nas Tabelas 4 e 5, respetivamente.

Vários trabalhos dedicaram-se ao estudo do efeito de uma terapia com alta dose. Os extratos de ácaros utilizados variaram, no entanto, o *Dermatophagoides pteronyssinus* foi utilizado em todos (42,49,56,57), *Dermatophagoides farinae* em dois (42,57) e *Dermatophagoides siboney* e *Blomia tropicalis* nos outros dois (49,56). O grupo de Ferrés et al., com um baixo nível de evidência, apresentou uma melhoria significativa dos sintomas a partir dos seis meses de tratamento sem reações adversas significativas (42). Outro grupo mostrou que utilizando três a 10 gotas diárias (sem especificar a marca da terapia utilizada), a adesão e a tolerabilidade foram superiores a 90% e sem diferenças significativas entre os grupos (49), enquanto que noutro trabalho verificou-se que a adesão com três gotas diárias era superior à de 10 gotas diárias, sendo que a tolerabilidade foi semelhante e poucas reações adversas foram observadas (56). Ambos os trabalhos foram classificados como tendo alto risco de viés e nível de evidência baixo. Finalmente estudaram o efeito de alta dose num curto período de tratamento e verificaram que em seis meses houve diminuição significativa dos sintomas respiratórios na SLIT quando comparada com o grupo controlo (57).

Com o principal objetivo de estudar a compliance e adesão da SLIT, dois trabalhos utilizaram extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* e observaram que ambos foram eficazes, com boa segurança e compliance e adesão significativas (43,52). Komarla et al. ainda compararam a terapia administrada sob a forma de gotas ou em tiras solúveis, concluindo que a adesão foi superior nas tiras (43).

Estudando as crianças quatro anos após um tratamento de dois anos de SLIT, Passalacqua et al., verificaram que os sintomas de asma e a reatividade brônquica permaneceram diminuídos quando comparada com o placebo (47). Já os trabalhos de Shin et al. e Lee et al. observaram as mesmas 112 crianças com rinite alérgica para *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* e depois de um ano (50)

e dois anos (59) do tratamento concluíram, com alto risco de viés e muito baixo nível de evidência, que os sintomas e a qualidade de vida foram significativamente superiores, o uso de medicação continuou diminuído e, durante a terapia, verificou-se alguns efeitos adversos *minor* (50,59).

Após 36 meses de terapia, a exposição diária de crianças ao fumo do tabaco demonstrou maior eosinofilia nasal, menor controlo dos sintomas respiratórios e fármacos utilizados e maior reatividade brônquica quando comparada com crianças que não foram expostas ao fumo. Apesar disso, em ambos os grupos verificou-se melhoria dos sintomas e diminuição do uso de terapia farmacológica para a asma (41).

Estudando o potencial efeito da SLIT na saúde oral das crianças, o grupo de *Kiykim et al.* observou durante 19 meses 49 crianças e concluiu, com baixo nível de evidência, que não houve diferenças na saúde oral entre o grupo de SLIT e o de placebo e, além disso, existia uma má higiene oral em todos os grupos desde o início do tratamento (60).

São vários os trabalhos que comparam a SLIT com outras terapias ou com crianças com diferentes características. Comparando crianças com doenças respiratórias alérgicas mono e polisensibilizadas sendo pelo menos sensibilizadas a *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou *Dermatophagoides farinae*, o grupo de *Peng et al.* recorreu a um tratamento de 52 semanas com extratos de *Dermatophagoides farinae* em gotas, verificando melhoria das características clínicas e ausência de efeitos adversos significativos em ambos os grupos (15). Já comparando a SLIT com a SCIT (imunoterapia subcutânea), com baixo nível de evidência, *Kim et al.* mostraram uma diminuição significativa dos sintomas, reatividade cutânea, hiperreatividade brônquica com metacolina e sem efeitos adversos sistêmicos em ambos. No entanto, a SCIT mostrou maior redução na contagem de eosinófilos e de novas sensibilizações (54). Outro trabalho

comparou a adição de SLIT à terapia combinada de Budesonida com Formoterol e concluiu que a associação com a SLIT melhorou significativamente os sintomas alérgicos, sendo que 97% reduziu ou deixou de tomar a terapia de controlo ao fim de 6 meses de tratamento e, além disso, a SLIT melhorou a Capacidade Vital Forçada e o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (55).

Sendo a alergia a ácaros reconhecida como indutora ou agravante de dano cutâneo relacionado com a dermatite atópica (51) e estando a prevalência desta doença a aumentar (46), dois grupos de trabalho dedicaram-se ao estudo da eficácia da SLIT em crianças com dermatite atópica (46,51). Em 30 meses de tratamento com extrato em gotas de *Dermatophagoides farinae* um grupo observou uma taxa de eficácia de 88,46% nas crianças tratadas com SLIT para uma taxa de eficácia de 58,33% nas crianças tratadas com os medicamentos sintomatológicos convencionais e a SLIT mostrou-se, mais uma vez, sem efeitos secundários significativos (46). Já o grupo de *Luna-Pech et al.*, em 12 meses de tratamento com extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus*, verificou uma eficácia clínica da SLIT que foi ainda mais notória em crianças com formas graves de dermatite atópica (51).

Com o objetivo de investigar a prescrição da SLIT para alergia a ácaros nos cuidados de saúde primários, o grupo de *Bote et al.* estudou 251 crianças num tratamento de 24 meses associado aos cuidados de saúde primários com uma dose relativamente baixa de SLIT e não verificou, com baixo risco de viés e nível de evidência alto, diferenças significativas de sintomas clínicos quando comparado com o placebo (44).

São poucos os trabalhos que se focam em grupos etários de crianças, no entanto dois dos encontrados estudaram a eficácia, segurança e tolerabilidade da SLIT em crianças dos 12 aos 17 anos (58,61). Ambos com baixo risco de viés e alto nível de

evidência concluíram que a terapia foi eficaz e bem tolerada, diminuindo os sintomas de rinite e de conjuntivite (61) e com efeitos adversos minor de curta duração (58).

Finalmente, vários trabalhos usando extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus* e/ou *Dermatophagoides farinae* focaram-se apenas na segurança e eficácia da SLIT durante cerca de um ano (40,45,53) ou dois anos (48) e todos concluíram que houve melhoria clínica significativa e poucas reações adversas, sendo as existentes *minor* como ligeiro prurido oral ou labial (40,45,48,53). *Park et al.* demonstraram ainda que a qualidade de vida melhorou a partir dos 6 meses de tratamento (45).

Tabela 4. Características dos estudos em crianças alérgicas a ácaros.

Estudo	Nº de crianças (intervalo de idades)	Objetivo	Duração do Tratamento	Dose de manutenção (Laboratório)	Resultados/Conclusão	Risco de Viés	Nível de Evidência
Yonekura et al. (40)	31 (7-15 anos)	Eficácia e segurança da SLIT	10 meses	1ml de extrato ou placebo 5 dias por semana (Torii Pharmaceutical)	Melhoras significativas na SLIT a partir da semana 30; Sem reações adversas significativas	Baixo (1)	Alto
Marogna et al. (41)	68 (5-17 anos)	Exposição diária ao fumo de tabaco relaciona-se com a terapia	36 meses	De acordo com o produtor (dose cumulativa anual 60000 Allergy Unit) (Lofarma)	Exposição ao fumo associada a menos eficácia da SLIT	Baixo (1)	Alto
Ferrés et al. (42)	78 (6-18 anos)	Eficácia e segurança de alta dose	48 meses	300 IR/ml 5 vezes por semana (Stallergenes)	Sintomas com melhoria significativa a partir dos 6 meses; Sem reações adversas significativas	Médio (3)	Baixo
Komarla et al. (43)	115 (1-10 anos)	Compliance e adesão de formas sólidas versus líquidas de SLIT	Não especificado	Não especificada	Eficácia comparável em ambas; Adesão maior na forma sólida	Alto (5)	Muito baixo
Bot et al. (44)	251 (6-18 anos)	SLIT em cuidados primários	24 meses	20 gotas (1ml=700 Biological Unit) 2 vezes por semana (Artu Biologicals)	Sem diferenças em relação ao placebo	Baixo (1)	Alto

Park et al. (45)	112 (6-15 anos)	Eficácia e segurança da SLIT	12 meses	4 doses diárias de 300 IR/ml (Stallergenes)	Sintomas clínicos diminuíram; Qualidade de vida aumentou após 6 meses; IgE, IgG, IgG1 e IgG4 sem diferenças significativas; 34% com sintomas adversos minor; Taxa de desistência de 21%	Alto (4)	Baixo
Tang (46)	130 (2.5-14 anos)	Eficácia e segurança em crianças com dermatite atópica	30 meses	Não especificada	Eficácia significativa; Sem efeitos secundários significativos	Médio (3)	Baixo
Passalacqua et al. (47)	46 (5-16 anos)	Efeito a longo prazo depois da terapia	4 anos após 24 meses de SLIT	Não especificada	Sintomas de asma permaneceram diminuídos; Menor reatividade brônquica na SLIT do que no placebo	Médio (3)	Baixo
Zhang et al. (48)	128 (4-14 anos)	Eficácia e segurança de SLIT de longa duração	24 meses	De acordo com o produtor (não especificado)	Diminuição significativa ao longo do tempo dos sintomas e PEF; Sem efeitos adversos severos	Médio (2)	Alto
Almarales et al. (49)	120 (2-15 anos)	Tolerabilidade de no uso de diferentes doses de SLIT	Não especificado	2000 BU 1 vez por semana (3 gotas diárias), 2 vezes por semana (5 e 10 gotas diárias) (produtor não especificado)	Boa tolerabilidade e adesão com as 3 doses	Alto (4)	Baixo
Lee et al. (50)	112 (menos de 15 anos)	Eficácia e segurança da SLIT	12 meses depois da SLIT (tempo da terapia não especificado)	Não especificada (Stallergenes)	Sintomas e qualidade de vida com melhoras significativas; O uso de medicação diminuiu; Alguns efeitos adversos minor	Alto (5)	Muito baixo
Luna-Pech et al. (51)	68 (4-10 anos)	Eficácia da SLIT em crianças com dermatite atópica	12 meses	Não especificada	Melhoria significativa	Alto (4)	Baixo
Trebuchon et al. (52)	736 (5-17 anos)	Características clínicas da SLIT	24 meses	300IR diários (laboratório não especificado)	Eficaz em 83,8% das crianças; compliance e satisfação significativas; Boa segurança	Alto (4)	Baixo
Peng et al. (15)	112(4-13 anos)	Eficácia em crianças mono e	52 semanas	3 gotas de 333µ/ml por gota	Melhoria dos sintomas em ambas; Sem efeitos adversos significativos	Baixo (1)	Alto

		polissensibilizadas		(Zhejiang Wolwo Bio-Pharmaceutical Co.)			
Ma et al. (53)	120 (5-14 anos)	Eficácia e segurança	12 meses	Não especificado	Sintomas diminuíram mais que o placebo; Efeitos adversos leves em 13,3%	Médio (3)	Alto
Kim et al. (54)	53 (não especificado)	Eficácia da SLIT e SCIT	12 meses depois do tratamento (duração não especificada)	Não especificada (SLITone)	Diminuição significativa dos sintomas, reatividade cutânea, hiperreatividade brônquica com metacolina; SCIT com maior redução de eosinófilos e de novas sensibilizações; Sem efeitos adversos major em ambos	Alto (4)	Baixo
Arafa et al. (55)	100 (não especificado)	Efeito da SLIT com terapia combinada (budesonida/formoterol)	36 meses	Não especificada	Grupo da SLIT com maior redução da terapia combinada que o grupo controlo; Melhoria com SLIT da FVC e FEV1	Alto (4)	Muito baixo
Alvarez et al. (56)	150 (5-15 anos)	Tolerabilidade e adesão em duas doses diferentes	277 dias	Grupo 1: até 2000UB com máximo de 3 gotas diárias; Grupo 2: até 20000UB com máximo de 10 gotas diárias (laboratório não especificado)	Adesão superior no grupo 1; Tolerabilidade semelhante; Poucos efeitos adversos	Alto (4)	Baixo
Barberi et al. (57)	40 (7-14 anos)	Efeito de alta dose em tratamento de curta duração	6 meses	300IR/ml (Stallergenes)	Diminuição significativa de infecções respiratórias da SLIT comparada com grupo controlo	Alto (4)	Baixo
Maloney et al. (58)	195 (12-17 anos)	Tolerabilidade e segurança da SLIT	28 dias	A standardizada para doses de MK-8237 6 e 12 (laboratório não especificado)	Ambas bem toleradas; Efeitos adversos minor e de curta duração	Baixo (1)	Alto
Shin et al. (59)	112 (menos de 15 anos)	Eficácia e segurança depois de 2 anos de SLIT	24 meses depois do tratamento (duração não especificada)	Não especificada (Stallergenes)	Sintomas e qualidade de vida significativamente melhores; Menor uso de medicação; Alguns efeitos adversos minor	Alto (5)	Muito baixo
Kiykim et al. (60)	49 (não especificado)	Saúde oral na SLIT	19 meses	3 vezes por semana de acordo com o	Sem diferenças entre SLIT e placebo; Má higiene oral no global	Médio (3)	Baixo

				produtor (não especificado)			
Matsuoka et al. (61)	395 (12-17 anos)	Eficácia e segurança em adolescentes	12 meses	Não especificada	Eficaz e bem tolerado com diminuição dos sintomas de rinite e conjuntivite	Baixo (1)	Alto

Alergia a ácaros – Estudo dos mecanismos imunológicos

Ainda abordando a imunoterapia na alergia a ácaros, são muitos os trabalhos que se dedicam ao estudo dos mecanismos imunológicos envolvidos. Está demonstrado que a diminuição das células T reguladoras CD4+, CD25+ e Foxp3+ está associada a ganho de tolerância na asma (4). *Tian et al.* demonstraram, com baixo risco de viés e alto nível de evidência, que com a SLIT em 48 semanas CD4+ e CD25+ diminuíram significativamente (4).

É sabido também que a asma é mediada pelas células Th2 (73) e Th1 e que estas últimas têm sido implicadas nos resultados de imunoterapias específicas (63). Os grupos que estudaram as variações e relação desses parâmetros observaram que as células Th1 não demonstraram alterações (62,63); as células Th2 exibiram diminuição significativa em quatro deles (63,71,2,73) e sem alterações num trabalho (62); por fim, a relação Th1/Th2 aumentou no trabalho de *Tian et al.* (73).

A SLIT também tem sido apontada como causa de variação das Interleucinas (IL) na rinite alérgica (70). Observando a IL-17 por citometria de fluxo (4) e ELISA (66), constatou-se um decréscimo significativo da mesma (4,66). Também se observou uma diminuição da IL-4 durante o tratamento com SLIT e SCIT (6). Já a IL-5 também se apresentou significativamente diminuída após um tratamento de apenas 6 meses de SLIT (70). Por fim, a IL-10 também é bastante estudada e sofreu um aumento significativo em todos os grupos de investigação (2,62,63,64,66,67,70,71).

Rinite alérgica e asma brônquica são caracterizadas por um excesso de infiltração eosinofílica, com elevados níveis de imunoglobulinas (Ig) específicas (70). No entanto, apesar de alguns trabalhos terem verificado uma diminuição significativa de IgE específica para os ácaros estudados (6,67), a maior parte não verificou alterações desses níveis depois da terapia ou essas alterações não foram significativamente evidentes (14,65,66). Nas medições de IgG4 todos os trabalhos apontaram para um aumento significativo com o decorrer da terapia (14,67,68,69,72), com a exceção de um que, comparando a SLIT com a SCIT, mostrou aumento significativo de IgG4 apenas na SCIT (64). O grupo *Queirós et al.* também estudou a variação da IgA salivar e IgG1 mostrando, com baixo risco de viés, um aumento dessas imunoglobulinas nos 18 meses de tratamento com extrato de *Dermatophagoides pteronyssinus* e relacionando-se com a diminuição dos sintomas (68).

É conhecido que a SCIT induz mudanças relacionadas com aumento do INF- γ e TGF- β e, por isso, muitos trabalhos testam essas mudanças na SLIT (62). Nos artigos analisados, quando comparada com a SCIT, a SLIT teve um aumento mais significativo dos níveis de TGF- β (62); comparando a SLIT com a terapia farmacológica para a asma alérgica habitual, os níveis de TGF- β não se mostraram alterados na SLIT e aumentaram no grupo de fármacos (65); e, noutro trabalho, após um ano de tratamento, o TGF- β aumentou significativamente (2). Já os níveis de INF- γ permaneceram inalterados na maior parte dos estudos (64,67) e aumentaram (na SLIT e SCIT) em apenas um grupo de estudo (6).

São vários os trabalhos que tentam encontrar marcadores imunológicos de eficácia terapêutica, como é o caso do grupo *Wang et al.*, que estudou os níveis de osteopontina na SLIT uma vez que tem vindo a estar associada a doenças mediadas por Th1 e Th2. Concluíram que a osteopontina diminuiu no fim do tratamento e relacionou-se com a

diminuição de citocinas Th2 e com o aumento de IL10 e TGF β . Para além disso, níveis iniciais altos de osteopontina relacionam-se com menor eficácia de terapêutica (2). O Fator Ativador de Células B (BAFF), membro da família TNF, também tem estado implicado na asma alérgica IgE-dependente, servindo de mediador de ativação de respostas alérgicas. Neste sentido, o grupo *Luo et al.* mostrou que em 12 meses de SLIT houve uma diminuição significativa de BAFF e relacionou-se com a redução das citocinas Th2 e com o aumento da IL10 (71). Outro marcador recentemente estudado foi o gene *T-cell immunoglobulin and mucin domain protein 1 (TIM-1)* que embora inicialmente identificado como um recetor celular do vírus da Hepatite A, tem sido implicado como um gene associado a rinite alérgica, asma e outras doenças alérgicas em muitos estudos de genes humanos. O grupo de *Lin et al.* concluiu que após 6 meses de tratamento, os níveis de *TIM-1* do mRNA reduziram significativamente, relacionando-se com a eficácia clínica da SLIT (70). Finalmente, o grupo *Chen et al.* estudou o papel da ativação plaquetar na SLIT uma vez que esta ocorre durante a indução antigénica de reações alérgicas em asmáticos e os mediadores derivados de plaquetas tais como o Fator Plaquetar 4 e a Tromboglobulina β são observados no plasma e fluido broncoalveolar em indivíduos atópicos. Assim, concluíram que houve diminuição da expressão dos dois mediadores e esta relacionou-se com a diminuição dos sintomas (13).

Abordando agora algumas das conclusões dos trabalhos, alguns focaram-se na melhor idade para iniciar a terapia, como o grupo *Shao et al.*, que estudando 264 crianças dos três aos 13 anos concluiu que a terapia foi eficaz e não houve diferenças na eficácia clínica nas diferentes idades (14). Já o grupo de *Lim et al.*, analisando crianças três anos após o tratamento com SLIT, concluiu que apesar dos sintomas e do número de eosinófilos permanecer melhores que no grupo controlo, a presença de novas sensibilizações ocorreu com frequência semelhante em ambos os grupos (74).

Tabela 5. Características dos estudos em crianças alérgicas a ácaros que estudaram os mecanismos imunológicos da terapia.

Estudo	Nº de crianças (intervalo de idades)	Objetivo	Duração do Tratamento	Dose de manutenção (laboratório)	Resultados/Conclusão	Risco de Viés	Nível de Evidência
Eifan et al. (62)	50 (5-10 anos)	Comparação de SLIT, SCIT e farmacoterapia	12 meses	5 gotas 3 vezes por semana (Alk-Abello, S.A.)	IL10 aumentou significativamente na SCIT E SLIT; TGFβ aumentou significativamente apenas na SLIT; Sem diferenças nas citocinas Th1-Th2; SLIT E SCIT com eficácia clínica e seguros	Baixo (1)	Alto
Barberini et al. (63)	30 (não especificado)	Resposta imunológica da SLIT	24 meses	Não especificada	Aumento significativo de IL10; Th2 e citocinas próinflamatórias com diminuição significativa; SLIT com eficácia clínica	Alto (5)	Muito baixo
Yuksele et al. (64)	30 (não especificado)	Eficácia clínica e imunológica da SLIT, SCIT, placebo	12 meses	Dose cumulativa de 1 ano cerca de 173733 TU (Allergopharma)	Aumento significativo de IL10; IFNγ sem alterações; IgG4 com aumento apenas na SCIT; Seguro em todas as terapias	Baixo (0)	Alto
Gunay et al. (65)	79 (não especificado)	Eficácia a longo prazo após o tratamento	5 anos depois de 36 meses de tratamentos	Não especificada	IgE manteve-se baixo; Uso de corticosteróides também baixou; Níveis de TGFβ maior no grupo de farmoterapia do que na SLIT	Alto (5)	Muito baixo
Zhu et al. (66)	30 (4-14 anos)	Explorar mecanismos imunológicos	6 meses	Não especificada	Diminuição significativa de IL17, IgG4 específico e FEV; Aumento de IL10; Diminuição não significativa de IgE específico	Alto (4)	Baixo
Yuksele et al. (67)	30 (não especificado)	Eficácia clínica e imunológica da SLIT, SCIT e placebo	24 meses	28 gotas de 1000TU/ml por semana (Allergopharma)	Diminuição significativa de IgE específico na SLIT E SCIT; Aumento significativo de IL10 e IgG4 específico na SLIT e SCIT; INFγ sem alteração; Eficácia na SLIT mais tarde que SCIT	Baixo (1)	Alto
Queirós et al. (68)	102 (não especificado)	Eficácia e resposta dos anticorpos à SLIT	18 meses	12 µg 3 vezes por semana (FDA Allergenic Lda)	Aumento de IgG4 e IgG1 séricos e IgA salivar; Melhoria dos sintomas	Baixo (1)	Alto

Feuille et al. (69)	60 (5-12 anos)	Combinação de SCIT e SLIT	18 meses de SCIT ou SLIT e 16 semanas de SCIT seguida de SLIT	Não especificada	Melhoria dos sintomas relacionada com níveis aumentados de IgG4 nos grupos de SCIT e SCIT+SLIT	Baixo (1)	Alto
Lin et al. (70)	116 (não especificado)	Eficácia clínica e biomarcadores na SLIT	6 meses	3 gotas de 333µ/ml diárias (Wolwopharma Biotechnology Company)	Diminuição significativa de TIM1 e IL5; Aumento significativo de IL10; Compliance excelente e efeitos adversos mínimos	Médio (3)	Baixo
Tian et al. (4)	60 (4-18 anos)	Efeitos imunológicos	48 semanas	1 a 10 gotas diárias de 40µ/l por gota (Zhejiang Wolwo Biological Technology Co.)	Descida significativa nos sintomas e das células Th17; Células Treg CD4 ⁺ e CD25 ⁺ diminuíram significativamente	Baixo (1)	Alto
Luo et al. (71)	72 (5-16 anos)	Papel do fator de ativação de células B (BAFF) na SLIT	12 meses	4,333mg/ml diárias (Zhejiang Wolwo Biological Technology Co.)	Diminuição significativa de BAFF relacionada com a redução das citocinas Th2 e aumento da IL10	Médio (2)	Baixo
Karakoc-Aydiner et al. (72)	48 (não especificado)	Efeito a longo prazo da SLIT, SCIT ou farmacoterapia	36 meses	5 gotas 3 vezes por semana (Alk-Abello S.A.)	Aumento significativo de IgG4 específico na SLIT, SCIT, controlo; Melhoria da rinite na SLIT e na SCIT; Melhoria da asma nos 3 grupos	Médio (2)	Alto
Shao et al. (14)	264 (3-13 anos)	Eficácia e segurança da SLIT incluindo idades jovens	12 meses	Não especificada (Zhejiang Wolwo Bio-Pharmaceutical Co.)	Melhoria dos sintomas com a SLIT; Aumento significativo de IgG4 específico na SLIT; Sem diferenças em IgE; Sem diferenças na eficácia clínica ou segurança em crianças com menos ou mais de 5 anos	Baixo (1)	Alto
Chen et al. (13)	42 (6-12 anos)	Papel da atividade plaquetar	12 meses	3 gotas diárias de 333mg/l por gota (Zhejiang Wolwopharma Biotechnology Co.)	Diminuição da expressão do fator plaquetar 4 e tromboglobulinaβ relacionada com a diminuição dos sintomas	Alto (4)	Baixo
Wang et al. (2)	50 (6-16 anos)	Efeito da osteopontina na SLIT	12 meses	3 gotas diárias de 333mg/ml por gota (Zhejiang Wolwopharma Biotechnology Co.)	Osteopontina diminuída e relacionada com a diminuição de citocinas Th2 e com o aumento de IL10 e TGFβ; Níveis iniciais altos de osteopontina relacionam-se com	Médio (3)	Baixo

					menor eficácia de tratamento		
Tian et al. (73)	97 (não especificado)	Diferenças nas células T com a SLIT	23 meses	3 gotas diárias de 333µ/ml por gota (Zhejiang Wolwopharma Biotechnology Co.)	Diminuição de células Th2; Aumento do rácio Th1/Th2; Th1 sem alterações	Médio (3)	Baixo
Li et al. (6)	1648 (menos de 14 anos)	Mecanismos e eficácia da SLIT e SCIT	Não especificado	3 gotas diárias de 333µ/ml por gota (Zhejiang Meidikang Ltd.)	Redução significativa dos sintomas e uso de medicação na SLIT e SCIT; Menos reações adversas na SLIT; Diminuição de IL4 e IgE específico e aumento de IFNγ na SCIT e SLIT	Médio (3)	Alto
Lim et al. (74)	221 (4-15 anos)	Efeito da SLIT a longo prazo	3 anos depois da SLIT (não especificado)	Não especificada	Aumento de novas sensibilizações e sem diferenças entre SLIT e grupo controlo; Sintomas continuaram menores no grupo de SLIT bem como a diminuição de eosinófilos	Médio (3)	Baixo

Alergia a diversos alérgenos

As características principais dos estudos realizados a crianças sensibilizadas a diversos alérgenos encontram-se descritas na Tabela 6. A polissensibilização é uma característica frequente em doentes com rinite alérgica e pode causar dúvidas na escolha do alérgeno a utilizar (5). Os alérgenos principais envolvidos nos trabalhos encontrados são os ácaros e a gramíneas (9,77,79,80,81,83,87), no entanto também se estudou a associação daqueles com pelo de gato ou cão (5,78,89), barata (75,90), azeitonas (8), cereais e bolores (82) e alguns trabalhos não especificaram os alérgenos a que as crianças eram sensíveis (76,84,85,86,91,92).

Com o objetivo de se observar a adesão da SLIT em crianças com menos de seis anos e definir a melhor idade de início da terapêutica, a equipa de *Pajno et al.* estudou 150 crianças dos três aos seis anos e concluiu, com alto risco de viés, que a SLIT deve

ser iniciada depois dos quatro anos para evitar altas taxas de desistências e recusa da toma (76). Estudos em crianças dos dois aos cinco anos também foram realizados com o objetivo de estudar a imunomodulação da SLIT nessas idades. Usando o mesmo grupo de crianças, concluíram que a terapia é segura nessas idades (81,83), IgG e IL-10 alteraram-se relacionando-se com a terapia (81), no entanto a IgE específica não mostrou diferenças com o grupo placebo (83). O grupo de *Holt et al.* também utilizou crianças pequenas, dos 12 aos 30 meses, com história familiar de atopia associada com história pessoal de dermatite atópica e sensibilização a um ou mais alérgenos de comida. Não se verificaram diferenças imunológicas durante os dois anos de terapia, no entanto as conclusões são fracas pela incapacidade das crianças manterem a terapêutica na mucosa oral por dois ou três minutos (78).

Num estudo retrospectivo foram avaliadas 4933 crianças tratadas com SLIT ou SCIT com o objetivo de se avaliar as alterações de terapia ao longo do tempo. Concluíram que as mudanças de uma terapia para a outra não foram elevadas, no entanto 7,9% das crianças alteraram de SLIT para SCIT sendo que 85,8% foi devido a baixa eficácia (e não houve mudanças por efeitos adversos) e 8,3% mudaram de SCIT para SLIT sendo que 85% deveu-se à presença de efeitos adversos locais ou sistêmicos (e não houve mudanças por falta de eficácia) (8).

Dois trabalhos dedicaram-se ao estudo da qualidade de vida nas crianças tratadas com a SLIT, um concluindo, com alto risco de viés, que a qualidade de vida melhorou ao longo do tratamento (91) e o outro, com baixo risco de viés, mostrou que a qualidade de vida nas crianças tratadas com SLIT foi comparável à das tratadas com placebo (92). Para além disso, verificaram que a SLIT induz mais custos financeiros diretos, no entanto reduz os custos indiretos provenientes das consultas e tratamentos de asma e rinite alérgicas (92).

Sendo as crianças polissensibilizadas mais comuns que as monossensibilizadas, muitos trabalhos dedicam-se à comparação do tratamento destes dois grupos. Todos eles concluíram que existe eficácia semelhante em crianças mono e polissensibilizadas (79,87,88,89). Para além disso, *Castro et al.*, estudando crianças de seis a 14 anos, não notaram diferenças na eficácia nas diferentes idades (87) e *Wang et al.* concluíram que a IL4 diminuiu significativamente nas crianças mono e polisensibilizadas (88).

Também comparando a eficácia nas diferentes idades, o grupo de *Occasi et al.*, estudando crianças dos seis aos 14 anos, concluiu, com muito baixo nível de evidência, que houve redução dos sintomas de asma e rinite e não se verificou diferença da eficácia entre as idades (80). Também o grupo de *Reig et al.*, com crianças entre os cinco e 17 anos e com muito baixo nível de evidência, mostrou que a terapia foi bem tolerada, sem diferença entre as idades e com satisfação elevada dos médicos e das crianças (84,85).

Focando a tolerância e a segurança da SLIT, um estudo de 12 meses de tratamento em 51 crianças demonstrou tolerância significativa e não apresentou reações adversas (5); outro estudo observou que em três anos, de 44 crianças apenas duas tiveram reações adversas como edema sublingual (82) e, com muito baixo nível de evidência e alto risco de viés, quase 50% de 123 crianças envolvidas no estudo pararam a terapia antes dos três anos, podendo estar relacionado com a autoadministração diária da SLIT (86).

Por fim, outros grupos mostraram a eficácia clínica da SLIT apontando para a diminuição significativa de infeções respiratórias tratadas com antibiótico passados até 6 anos depois do tratamento (9), melhoria clínica e sem diferenças significativas na rinite alérgica e intermitente (75), com diminuição dos sintomas de rinite e asma, no entanto sem alterações significativas dos testes cutâneos (77) e melhoria significativa nos sintomas de asma, nasais, inflamação das vias aéreas e função pulmonar (90).

Tabela 6. Características dos estudos em crianças sensibilizadas a diversos alérgenos.

Estudo	Nº de crianças (intervalo de idades)	Alérgenos	Duração do Tratamento	Dose de manutenção (laboratório)	Resultados/Conclusão	Risco de Viés	Nível de Evidência
Ciprandi et al. (5)	51 (5,2-17,7 anos)	Cada criança 2 ou mais: ácaros, gato, cão, gramíneas e alguns tipos de árvores	12 meses	Não especificada (Stallergenes)	Sem reações adversas; Tolerância significativa em todos os grupos	Médio (3)	Baixo
Filtchev et al. (75)	74 (6-14 anos)	Pólenes de gramíneas, ácaros e baratas	12 meses	Não especificada (Stallergenes)	Sem diferenças significativas na rinite alérgica persistente e intermitente	Alto (5)	Muito baixo
Pajno et al. (76)	150 (3,0-5,9 anos)	Aeroalérgenos não especificados	24 meses	Não especificada	Melhor adesão a partir dos 4 anos	Alto (5)	Muito baixo
Occasi et al. (77)	89 (6-15 anos)	Ácaros e gramíneas	12 meses	Não especificada	Diminuição dos sintomas de rinite e asma; Sem diferenças significativas dos testes cutâneos	Alto (4)	Muito baixo
Holt et al. (78)	100 (12-30 meses)	Ácaros, gato, gramíneas, alimentos	48 meses	Determinadas com base na solubilidade dos alérgenos (não especificado)	Sem diferenças significativas imunológicas; Conclusões fracas devido a incapacidade de manterem a terapêutica na mucosa	Baixo (1)	Baixo
De Vittori et al. (79)	70 (6-14 anos): 41 polissensibilizadas; 29 monossensibilizadas	Ácaros e gramíneas	36 meses	Não especificada	Eficaz em diminuir os sintomas de asma e rinite; Sem diferenças entre crianças mono e polissensibilizadas	Alto (4)	Baixo
Pajno et al. (8)	4933 (4-18 anos)	Ácaros, gramíneas, azeitona e outros	Mais de 24 meses	Não especificada (Stallergenes, Lofarma, Alk Abello, Allergopharma e Anallergo)	7.9% mudaram para SCIT devido a baixa eficácia; 8.3% mudaram de SLIT para SCIT devidos a reações adversas; Imunoterapia é um tratamento de longa duração e deve ser continuado por 3 a 5 anos para obtenção de efeitos duradouros	Médio (3)	Baixo
Occasi et al. (80)	70 (6-14 anos)	Ácaros e gramíneas	36 meses	Não especificada	Redução dos sintomas de rinite e asma;	Alto (4)	Muito baixo

					Sem diferenças entre as idades		
Szépfolusi et al. (81)	31 (2-5 anos)	Ácaros e gramíneas	24 meses	Não especificada	Sem efeitos adversos relevantes; IgG e IL10 com diferenças significativas	Baixo (1)	Alto
Ozdemir (82)	44 (não especificado)	Ácaros, gramíneas, cereais e bolores	Seguidas durante 36 meses	Não especificada	2 crianças desenvolveram reações sistêmicas e locais	Alto (5)	Muito baixo
Szépfolusi et al.(83)	31 (2-5 anos)	Ácaros e gramíneas	24 meses	Não especificada	Sem efeitos adversos relevantes; IgE sem efeito significativo; IgG, IL10, TGFβ com efeitos significativos	Baixo (1)	Alto
Occasi et al. (9)	265 (3-4 anos)	Ácaros e gramíneas	24 meses e 6 anos de seguimento	Não especificada	Infeções respiratórias tratadas com antibiótico diminuiram significativamente	Médio (2)	Alto
Reig et al. (84, 85)	317 (5-17 anos)	Não especificado	14 meses	Novas gotas que duplicam a dose habitual (Stallergenes)	Satisfação dos médicos e crianças elevada; É bem tolerado, sem diferenças nas idades	Alto (4)	Muito baixo
Chung et al. (86)	123 (não especificado)	Aeroalergénios não especificados	36 meses	Não especificada	Quase 50% pararam antes dos 36 meses	Alto (5)	Muito baixo
Castro et al. (87)	140 (6-14 anos)	Pólen de gramíneas e ácaros	36 meses	2 a 5 comprimidos por semana de 1000UA (Lofarma)	Melhoria significativa dos sintomas clínicos; Sem diferenças entre mono e polissensibilizados nem nas diferentes idades	Médio (3)	Baixo
Wang et al. (88)	78 (6-13 anos)	Ácaros e outros	12 meses	333μ/ml (Wolwophama Biotechnology Company)	Sintomas clínicos e uso de medicação melhoraram em mono e polissensibilizados; IL4 diminuiu significativamente em ambos	Baixo (1)	Alto
Bahceciler et al. (89)	90 (não especificado)	Ácaros, gramíneas, cereais e pêlo de cão e gato	48 meses	300IR/ml 4 vezes por dia (Stallergenes)	Sintomas e uso de medicação diminuiram significativamente em mono e polissensibilizados	Alto (4)	Baixo
Djuric-Filipovic et al. (90)	59 (7-18 anos)	Ácaros, baratas e pólenes	24 meses	15 gotas de 1000PNU/ml 2 vezes por semana (Torlak, Belgrade)	Melhoria significativa nos sintomas de asma, nasais, inflamação das vias aéreas e função pulmonar	Médio (3)	Baixo
Sharikadz e et al. (91)	38 (3-5 anos)	Não especificados	24 meses depois do tratamento	Não especificada (DIATER Laboratories)	Qualidade de vida melhorou ao longo do tempo	Alto (5)	Muito baixo

			(não especificado)				
Trieste et al. (92)	1000 (não especificado)	Não especificados	24 meses	Não especificada	SLIT e placebo com qualidade de vida comparável; SLIT induz mais custos diretos mas redução de custos indiretos	Baixo (1)	Alto

DISCUSSÃO

A SLIT é uma terapia de hipossensibilização para doenças alérgicas cujo uso tem vindo a aumentar, uma vez que se apresenta como uma alternativa às desvantagens da SCIT que passam pela inconveniência e desconforto de injeções e efeitos secundários frequentes, quer locais, quer sistémicos. Torna-se fundamental o seu estudo, uma vez que as doenças alérgicas (principalmente respiratórias) têm uma elevada prevalência a nível mundial e a imunoterapia é a única com potencial de alterar o curso natural da doença, tratando a origem e não apenas os sintomas.

Cerca de 8% dos trabalhos finais utilizados na revisão dedicaram-se ao estudo da SLIT na alergia ao amendoim. Apesar de poucos, o mínimo da duração da terapia foram 12 meses e a dose de manutenção usada na maioria foi 2 mg de proteína de amendoim. Com alto nível de evidência concluíram que a SLIT é mais segura que a OIT e que os testes cutâneos acompanham as melhorias clínicas. Com baixo nível de evidência, a SLIT induziu tolerância numa percentagem significativa de crianças e manteve a tolerância durante algumas semanas após suspensão do tratamento. Finalmente com nível de evidência muito baixo, a SLIT também se apresenta benéfica e bem tolerada.

A alergia de leite de vaca foi estudada em cerca de 3% dos trabalhos descritos. Todos apresentavam alto nível de evidência e médio ou baixo risco de viés. A adesão foi excelente e as reações adversas muito poucas, houve eficácia em todos os trabalhos com exceção de um, no entanto o tratamento desse durou apenas seis meses. Quando comparada com a OIT, a OIT apresentou mais reações adversas e um tratamento com SLIT seguida de OIT poderá ser benéfico uma vez que induz maior tolerância.

A alergia a pólenes representou 18% dos trabalhos estudados. Com alto nível de evidência, a SLIT mostrou-se eficaz melhorando os sintomas clínicos e hiperreatividade brônquica; também foi bem tolerada e segura; a eficácia manteve-se durante o 1º ano

depois da terapia; a SLIT contínua mostrou-se mais eficaz nos sintomas que a sazonal; houve melhor qualidade de vida; e a SLIT com Vitamina D ou probiótico também foi eficaz, no entanto sem diferenças significativas quando comparada com a imunoterapia isolada. Com um baixo nível de evidência, nenhum resultado se contradisse aos anteriores e foi adicionado que após 3 anos da conclusão do tratamento os sintomas mantiveram-se diminuídos, no entanto houve aumento dos sintomas *minor* durante a época dos pólenes; concluíram também que crianças mono e polissensibilizadas beneficiaram igualmente da imunoterapia; e, para além de não evitar o aparecimento de novas sensibilizações, crianças com menos sensibilizações têm menos sintomas e menor uso de medicação. Finalmente os trabalhos com nível de evidência muito baixo concluíram que o uso de múltiplos alérgenos não aumenta os efeitos secundários e mantem a boa eficácia.

A sensibilização a ácaros correspondeu a 47% dos trabalhos selecionados sendo que cerca de metade desses tiveram como foco os mecanismos imunológicos associados à SLIT. Os ácaros mais estudados foram *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae* e as conclusões dos estudos com nível de evidência alto são uma melhoria significativa a partir da 30ª semana; ausência de reações adversas *major*, e poucas reações *minor* e de menor duração; exposição ao fumo do tabaco associada a menos eficácia da terapia e um trabalho não apresentou diferenças com o placebo, no entanto foi usada uma dose baixa de SLIT. Com nível de evidência baixo, sem contradições às anteriores, concluíram que a qualidade de vida aumentou após os seis meses de tratamento; após quatro anos de conclusão do tratamento os sintomas permaneceram diminuídos e com reatividade brônquica menor que o placebo; a satisfação e a compliance foram significativas; ocorreu maior adesão associada a menor número de gotas por dia; e a SLIT não afetou a saúde oral. Com nível de evidência muito baixo,

concluíram também que a adesão é superior quando a terapia é administrada na forma sólida.

Os restantes 24% dos trabalhos dedicaram-se ao estudo de crianças polissensibilizadas. Os trabalhos com nível de evidência alto concluíram que não houve efeitos adversos relevantes; as infecções respiratórias diminuíram significativamente com a terapia; e a SLIT aumentou os custos financeiros diretos mas diminuiu os indiretos. Com baixo nível de evidência, concluiu-se também que não houve diferenças na eficácia da terapia em crianças mono e polissensibilizadas; as mudanças da SLIT para a SCIT ocorrem mais por falta de eficácia e as da SCIT para a SLIT por existência de reações adversas; e dos seis aos 14 anos não houve diferença na eficácia. Já com muito baixo nível de evidência concluiu-se que houve melhor adesão a partir dos quatro anos; satisfação dos médicos e crianças foi elevada; e a qualidade de vida melhorou com o tempo de terapia.

Relativamente aos mecanismos imunológicos, são muitas as tentativas de encontrar um parâmetro que se correlacione totalmente com a eficácia da terapia e, de um modo geral, são semelhantes para os diferentes tipos de sensibilizações. Não há nenhum que seja considerado totalmente apropriado, no entanto alguns são globalmente utilizados. Na alergia ao amendoim, a IgE específica não foi preditiva de tolerância ou de eficácia, a IgG4 subiu significativamente em todos e CD_4^+ , CD_{25}^+ , $FoxP_3^+$ não sofreram alterações. Na alergia ao leite de vaca, IgG4, IgE específica e CD63 não se relacionaram com a resposta clínica e níveis iniciais elevados de CD63 e CD203c relacionaram-se com pior resposta à terapêutica. Nas crianças alérgicas ao pólen, concluiu-se que a IgE específica não apresentou alterações significativas na maioria, a IgG4 teve aumento significativo na SLIT contínua e, mais tarde, na sazonal, FeNO apresentou decréscimo significativo num e sem alteração noutro trabalho e a IgG1 também teve diferenças

significativas. No estudo das alergias a ácaros, na maioria dos trabalhos a IgE específica e as células Th1 não sofreram alterações, a IgG4 e a IL-10 aumentaram, as células Th2 diminuíram, CD4+, CD25+ e Foxp3+, IL-17, IL-4, IL-5 também diminuíram mas com discrepâncias entre os trabalhos, INF- γ e TGF- β também não permitem obter conclusões e são vários os trabalhos que tentam novos parâmetros: níveis de osteopontina, Fator Ativador de Células B, TIM-1 do mRNA e o Fator Plaquetar 4 e a Tromboglobulina β mostraram-se todos diminuídos nos seus grupos de estudo. Em crianças sensibilizadas a diversos alérgenos, a IgE específica não mostrou alterações e a IgG4 e a IL-10 apresentaram discrepância em diferentes trabalhos.

De um modo geral, as doses utilizadas na SLIT foram inicialmente baixas e foram aumentando até atingir uma dose de manutenção, a qual é administrada diariamente. Apesar de importantes para os resultados e conclusões dos artigos, muitos não lhes faziam referência ou não as abordavam de forma completa, não indicando, por exemplo, o produtor que usaram, e utilizavam unidades de medição bastante variadas impedindo a comparação entre trabalhos.

O número de trabalhos finais utilizados relacionou-se com a sua prevalência na literatura, sendo mais comum o estudo de alergias respiratórias, principalmente ácaros e gramíneas e apenas uma pequena percentagem se dedicou ao estudo de alergias alimentares.

O risco de viés e o nível de evidência escalados para os artigos constituíram uma mais valia para a confiança de cada um, permitindo a comparação entre eles. Crê-se que as adaptações feitas às escalas utilizadas não interferiram significativamente com a correta categorização dos trabalhos.

Das limitações desta revisão salienta-se o elevado número de trabalhos utilizados, impedindo a revisão escrutinada de cada um e crescendo o tamanho das tabelas. Para

além disso, a inclusão de suplementos nos trabalhos, apesar de mostrarem resultados interessantes (principalmente nas alergias alimentares), levou a um aumento do risco de viés por falta de informação considerada importante. A impossibilidade de comparação das doses, quer pelos diferentes laboratórios utilizados, quer pela falta da referência nos trabalhos, também constitui um problema muitas vezes inerente à imunoterapia sublingual.

Concluindo, a SLIT é um tratamento promissor e modificador da história natural das alergias, eficaz, seguro e com boa adesão, e tem-se mostrado uma boa alternativa à SCIT e à OIT. Pode ser administrada em idades inferiores a cinco anos, sendo o recomendado, para melhores taxas de adesão, a crianças com mais de quatro anos, o uso de doses altas é seguro, os efeitos a longo prazo para alergias ambientais são positivos e tem eficácia semelhante em crianças mono e polissensibilizadas. O estudo da sua eficácia, apesar de incerto, passa pela medição dos níveis de IgG4, IL-10 e Th2. Não obstante, é fundamental investir no estudo dos mecanismos fisiopatológicos adjacentes, no tratamento de alergias alimentares e na definição da melhor dose, tempo e características dos candidatos a cada tratamento.

BIBLIOGRAFIA

1. Marogna M, Tomassetti D, Bernasconi A, Colombo F, Massolo A, Businco AD, et al. Preventive effects of sublingual immunotherapy in childhood: an open randomized controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(2):206-11.
2. Wang C, Wang K, Liu S, Qin X, Chen K, Zhang T. Decreased level of osteopontin in children with allergic rhinitis during sublingual immunotherapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;81:15-20.
3. Acquistapace F, Agostinis F, Castella V, Kantar A, Novembre E, Perrone MR, et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in intermittent and persistent allergic rhinitis in children: an observational case-control study on 171 patients. The EFESO-children multicenter trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2009;20(7):660-4.
4. Tian M, Wang Y, Lu Y, Jiang YH, Zhao DY. Effects of sublingual immunotherapy for *Dermatophagoides farinae* on Th17 cells and CD4(+) CD25(+) regulatory T cells in peripheral blood of children with allergic asthma. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(5):371-5.
5. Ciprandi G, Cadario G, Di Gioacchino GM, Gangemi S, Gasparini A, Isola S, et al. Sublingual immunotherapy in children with allergic polysensitization. *Allergy Asthma Proc.* 2010;31(3):227-31.
6. Li H, Yang P, Chen X, Sun W, Qu D, Zhao X, et al. A comparative study of sublingual and subcutaneous immunotherapy in mite-sensitive asthmatic children: A single center experience of 90 Chinese patients. *Int J Clin Exp Med.* 2016;9(3):6743-50.
7. Jerzynska J, Stelmach W, Balcerak J, Woicka-Kolejwa K, Rychlik B, Blauz A, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GG and vitamin D supplementation on the immunologic effectiveness of grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergy. *Allergy Asthma Proc.* 2016;37(4):324-34.

8. Pajno GB, Caminiti L, Passalacqua G, Author A, Pediatric Allergy Unit of the Department o, Pediatrics UoMMI, et al. Changing the route of immunotherapy administration: An 18-year survey in pediatric patients with allergic rhinitis and asthma. *Allergy Asthma Proc.* 2013;34(6):523-6.
9. Occasi F, De Castro G, Zicari AM, Indinnimeo L, Tancredi G, Duse M, et al. Sublingual immunotherapy in children and its potential beneficial collateral effect on respiratory tract infections. *Curr Med Res Opin.* 2015;31(5):939-41.
10. Morris M, Gupta R, Blumenstock J, Kessler J, Dolan E, Theodoropoulos DS, et al. Sublingual immunotherapy for peanut allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(5 SUPPL. 1):A111-A2.
11. Kim EH, Steele PH, Kulis Jr MD, Beavers A, Hamilton DK, Guo R, et al. Peanut sublingual immunotherapy (SLIT) results in sustained unresponsiveness in a subset of peanut allergic children. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135(2 SUPPL. 1):AB155.
12. Chin SJ, Vickery BP, Kulis MD, Kim EH, Varshney P, Steele P, et al. Sublingual versus oral immunotherapy for peanut-allergic children: a retrospective comparison. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;132(2):476-8.e2.
13. Chen Y, Zhou L, Yang Y. Effect of sublingual immunotherapy on platelet activity in children with allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83(2):190-4.
14. Shao J, Cui YX, Zheng YF, Peng HF, Zheng ZL, Chen JY, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children aged 3-13 years with allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2014;28(2):131-9.
15. Li P, Li Q, Huang Z, Chen W, Lu Y, Tian M. Efficacy and safety of house dust mite sublingual immunotherapy in monosensitized and polysensitized children with respiratory allergic diseases. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(10):796-801.

16. Higgins J, Altman D, Sterne J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 5.2.0 (updated June 2017) Chapter 8: Assessing risk of bias in included studies. Cochrane; 2017.
17. Atkins D, Best D, Briss P, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S, et al. GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*; 2004. p. 328:1490.
18. Kim E, Chin S, Steele PH, Kamilaris JS, Kamilaris N, Burk C, et al. Tolerance induction in an interim analysis of peanut sublingual immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(2 SUPPL. 1):AB130.
19. Hamad A, Kim E, Hamilton D, Steele PH, Bennick S, Herlihy L, et al. Sublingual peanut immunotherapy: Role of duration and dose. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2 Supplement 1):AB61.
20. Yang L, Steele PH, Hamilton D, Bennick S, Herlihy L, Pitkin E, et al. Sustained unresponsiveness after sublingual immunotherapy for peanut-allergic children. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;139(2 Supplement 1):AB175.
21. Burk CM, Kulis M, Leung N, Kim EH, Burks AW, Vickery BP. Utility of component analyses in subjects undergoing sublingual immunotherapy for peanut allergy. *Clin Exp Allergy*. 2016;46(2):347-53.
22. Seopaul S, Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton R, et al. Prolonged exposure to sublingual immunotherapy improves safety of oral immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2 SUPPL. 1):AB126.
23. De Boissieu D, Bidat E, Santos AC, Villard Truc F, Juchet A, Karila C, et al. 6 months sublingual immunotherapy in children with cow's milk allergy. *Allergy*. 2013;68 SUPPL. 97:18.

24. Keet CA, Frischmeyer-Guerrero PA, Thyagarajan A, Schroeder JT, Hamilton RG, Boden S, et al. The safety and efficacy of sublingual and oral immunotherapy for milk allergy. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):448-55.e5.
25. Majak P, Kaczmarek-Wozniak J, Brzozowska A, Bobrowska-Korzeniowska M, Jerzynska J, Stelmach I. One-year follow-up of clinical and inflammatory parameters in children allergic to grass pollen receiving high-dose ultrarush sublingual immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(7):602-6.
26. Pandey N, Kumar S. The efficacy of sublingual immunotherapy with multiple pollen allergens in children. *Allergy*. 2011;66 SUPPL. 94:207.
27. Pajno G, Caminiti L, Crisafulli G, Vita D, Valenzise D, De Luca R, et al. Direct comparison between continuous and co-seasonal regimen for sublingual immunotherapy in children with grass allergy. A randomised controlled study. *Allergy*. 2011;66 SUPPL. 94:103.
28. Stelmach I, Kaluzińska-Parzyszek I, Jerzynska J, Stelmach P, Stelmach W, Majak P, et al. Comparative effect of pre-coseasonal and continuous grass sublingual immunotherapy in children. *Allergy*. 2012;67(3):312-20.
29. Marcucci F, Sensi L, Incorvaia C, Dell'Albani I, Di Cara G, Frati F, et al. Specific IgE response to different grass pollen allergen components in children undergoing sublingual immunotherapy. *Clinical and Molecular Allergy*. 2012;10 Article Number: 7.
30. Wahn U, Klimek L, Ploszczuk A, Adelt T, Sandner B, Trebas-Pietras E, et al. High-dose sublingual immunotherapy with single-dose aqueous grass pollen extract in children is effective and safe: a double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):886-93.e5.
31. Sablayrolles V, Pereira B, Petit I, Fauquert JL, Labbé A, Author A, et al. Grass pollen immunotherapy in children: Any symptoms 3 years after stopping the treatment?

ORIGINAL (NON-ENGLISH) TITLE Désensibilisation aux pollens de graminées chez l'enfant: Quels symptômes trois ans après l'arrêt du traitement ? Revue Française d'Allergologie. 2012;52(4):311-6.

32. Gaiduk I, Galustyan A, Korostovtsev D, Breikin D, Kamaev A, Sardaryan I, et al. Sublingual immunotherapy in children with pollinosis. *Allergy*. 2012;67 SUPPL. 96:189.

33. Karagiannis E, Shah-Hosseini K, Hadler M, Mösges R, Author A, Stallergenes GmbH K-LG, et al. PD14-Non-interventional 2-year study of sublingual immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis caused by grass pollen. *Clin Transl Allergy*. 2014;4 SUPPL. 1:36DUMMY.

34. Eberle P, Brueck H, Gall R, Hadler M, Sieber J, Karagiannis E, et al. An observational, real-life safety study of a 5-grass pollen sublingual tablet in children and adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(8):760-6.

35. Divekar RD, Jones SM, Author A, Correspondence A, R.D. Divekar LRARUS. Efficacy and safety of timothy grass allergy immunotherapy tablets in North American children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(SUPPL. 3):S136.

36. Jerzynska J, Stelmach W, Rychlik B, Lechańska J, Podlecka D, Stelmach I, et al. The clinical effect of vitamin D supplementation combined with grass-specific sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(2):105-14.

37. Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, et al. Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* (2017) Date of Publication: 2017.

38. Di Mauro D, Knight K, Cranston H, Burrows K, Fitzsimons R, Author A, et al. Patient's perceptions of using two types of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2017;72 Supplement 103:761.
39. di Coste A, Occasi F, De Castro G, Zicari AM, Galandrini R, Giuffrida A, et al. Predictivity of clinical efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) based on sensitisation pattern to molecular allergens in children with allergic rhinoconjunctivitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017;45(5):452-6.
40. Yonekura S, Okamoto Y, Sakurai D, Horiguchi S, Hanazawa T, Nakano A, et al. Sublingual immunotherapy with house dust extract for house dust-mite allergic rhinitis in children. *Allergol Int*. 2010;59(4):381-8.
41. Marogna M, Massolo A, Colombo F, Isella P, Bruno M, Falagiani P. Children passive smoking jeopardises the efficacy of standard anti-allergic pharmacological therapy, while sublingual immunotherapy withstands. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(2):60-7.
42. Ferres J, Justicia JL, Garcia MP, Munoz-Tuduri M, Alva V. Efficacy of high-dose sublingual immunotherapy in children allergic to house dust mites in real-life clinical practice. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2011;39(3):122-7.
43. Komarla N, Kanni P, Bhathe S, Author A, Bairi ABI, Bairi ADBI, et al. Patient's compliance and adherence with solid versus liquid forms of sublingual immunotherapy in the management of allergic rhinitis. *Allergy*. 2011;66 SUPPL. 94:629.
44. de Bot CM, Moed H, Berger MY, Roder E, Hop WC, de Groot H, et al. Sublingual immunotherapy not effective in house dust mite-allergic children in primary care. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(2):150-8.
45. Park IH, Hong SM, Lee HM. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Asian children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2012;76(12):1761-6.

46. Tang J, Author A, Dermatology HCsHCHC, Correspondence A, J. Tang DHCsHCHC. Efficacy of mite sublingual immunotherapy in 130 children with atopic dermatitis. *World Allergy Organ J* 2012;5 SUPPL. 2:S83.
47. Passalacqua G, Pajno G, Author A, Allergy and Respiratory Diseases GUG, Italy, Department of Pediatrics - Allergy Unit MU, et al. Long-term prevention of asthma/rhinitis in children with atopic dermatitis 4 years after stopping sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2012;67 SUPPL. 96:89.
48. Zhang LW, Zhang YF, You HL, Liu L, Yin JN, Author A, et al. Clinical efficacy and safety of long-term sublingual immunotherapy with standardized dermatophagoides farinae drops in children with bronchial asthma. *Journal of Jilin University Medicine Edition*. 2013;39(1):148-51.
49. Almarales RLC, Castello MA, Canosa JSR, Díaz MR, León MG, Zamora MCR, et al. Immunotherapy-2074. Tolerability of sublingual immunotherapy with tropical mite allergen vaccines using different dosing schedules in asthmatic children. *World Allergy Organ J*. 2013;6 SUPPL. 1.
50. Lee HM, Cho JS, Park IH, Author A, Korea University CoM, Guro Hospital OSSK, et al. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in Korean children. *Allergy*. 2013;68 SUPPL. 97:549.
51. Luna-Pech JA, Newton-Sanchez OA, Torres-Mendoza BM, Garcia-Cobas CY, Author A, Guadalajara, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the severity of atopic dermatitis in children with allergic sensitization to dermatophagoides pteronyssinus. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(5 SUPPL. 1):A8.
52. Trebuchon F, Lhéritier-Barrand M, David M, Demoly P, Author A, Private Office MsL, et al. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in

children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy*. 2014;4:1 Article Number: 15.

53. Ma CX, Lu MF, Ge LP, Qian XM, Zhang MZ, Author A, et al. Clinical evaluation of sublingual allergen specific immunotherapy in treatment to children with bronchial asthma and allergic rhinitis. *Journal of Shanghai Jiaotong University*. 2014;(2014) 34(6):873-6.

54. Kim MJ, Lee E, Park KM, Hwang KH, Jung YH, Yang SY, et al. Clinical efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in asthma and rhinitis children sensitized to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 2014;133(2 SUPPL. 1):AB146.

55. Arafa E, Roberts G, Author A, Nmc Specialty Hospital DUAЕ, University of Southampton SUK, Correspondence A, et al. P80-An evaluation of the efficacy and safety of a dust mite sublingual immunotherapy in allergic asthmatic children: A retrospective clinical data analysis over a three-year period. *Clin Transl Allergy* 2014;4 SUPPL. 1:133DUMMY.

56. Alvarez M, Castro R, González M, Ronquillo M, Rodríguez J, Mateo M, et al. Tolerability and adherence to sublingual immunotherapy with mite vaccines with different schedule in asthmatic children. *Eur Respir J* 2014;44 SUPPL. 58.

57. Barberi S, Ciprandi G, Verduci E, D'Auria E, Poli P, Pietra B, et al. Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(3):163-9.

58. Maloney J, Prenner BM, Bernstein DI, Lu S, Gawchik S, Berman G, et al. Safety of house dust mite sublingual immunotherapy standardized quality tablet in children allergic to house dust mites. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2016;116(1):59-65.

59. Shin JM, Park IH, Lee HM, Author A, Correspondence A, Shin JM. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis: 2-year follow-up. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;(2013) 149(2 SUPPL. 1):P258.
60. Kiykim A, Mumcu G, Ogulur I, Karakoc-Aydiner E, Direskeneli H, Baris S, et al. Could Sublingual Immunotherapy Affect Oral Health in Children with Asthma and/or Allergic Rhinitis Sensitized to House Dust Mite? *Int Arch Allergy Immunol*. 2017;174(1):52-6.
61. Matsuoka T, Bernstein DI, Masuyama K, Nolte H, Okamiya K, Seitzberg D, et al. Pooled efficacy and safety data for house dust mite sublingual immunotherapy tablets in adolescents. *Pediatr Allergy Immunol*. 2017;28(7):661-7.
62. Eifan AO, Akkoc T, Yildiz A, Keles S, Ozdemir C, Bahceciler NN, et al. Clinical efficacy and immunological mechanisms of sublingual and subcutaneous immunotherapy in asthmatic/rhinitis children sensitized to house dust mite: an open randomized controlled trial. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(6):922-32.
63. Barberi S, Villa MP, Pajno GB, La Penna F, Barreto M, Cardelli P, et al. Immune response to sublingual immunotherapy in children allergic to mites. *J Biol Regul Homeost Agents*. 2011;25(4):627-34.
64. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized, placebo-controlled, double-blind, double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2012;157(3):288-98.
65. Gunay E, Karakoc-Aydiner E, Baris S, Akkoc T, Bahceciler N, Barlan I, et al. House dust mite specific sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis; A long term follow-up after cessation of treatment. *Allergy*. 2011;66 SUPPL. 94:207-8.

66. Zhu SG, Chen Q, Liu JM, Zhang GP, Li L, Ke JW, et al. Research of il-17, SIGG4 and specific immunotherapy in children with respiratory allergic diseases. *Respirology*. 2011;16 SUPPL. 2:32.
67. Yukselen A, Kendirli S, Yilmaz M, Altintas D, Karakoc G, Author A, et al. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2012;67 SUPPL. 96:521.
68. Queiros MG, Silva DA, Siman IL, Ynoue LH, Araujo NS, Pereira FL, et al. Modulation of mucosal/systemic antibody response after sublingual immunotherapy in mite-allergic children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013;24(8):752-61.
69. Feuille EJ, Nowak-Wegrzyn A, Author A, Correspondence A, E.J. Feuille NYNYUS. A novel approach in allergen-specific immunotherapy: Combination of sublingual and subcutaneous route. *Pediatrics*. 2012;130(SUPPL.1):S44-S5.
70. Lin Z, Zhou L, Luo X, Xia W, Chen D, Xu R, et al. Suppression of TIM-1 predicates clinical efficacy of sublingual immunotherapy for allergic rhinitis in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77(8):1345-9.
71. Luo R, Liu W, Wang J, Chen Y, Sun C, Zhou L, et al. Role of BAFF in pediatric patients with allergic rhinitis during sublingual immunotherapy. *European Journal of Pediatrics*. 2014;173(8):1033-40.
72. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk E, Akkoc T, et al. Long-Term Effect of Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Dust Mite-Allergic Children With Asthma/Rhinitis: A 3-Year Prospective Randomized Controlled Trial. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2015;25(5):334-42.

73. Tian M, Liang H, Qin Q, Zhang W, Zhang S, Author A, et al. Changes in T cell subpopulations after specific sublingual immunotherapy against *Dermatophagoides farinae*. *Int J Clin Exp Med* 2016;9(6):9411-7.
74. Lim JH, Kim JY, Han DH, Lee CH, Hong SN, Wee JH, et al. Sublingual immunotherapy (SLIT) for house dust mites does not prevent new allergen sensitization and bronchial hyper-responsiveness in allergic rhinitis children. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182295.
75. Filtchev S, Dimov V, Author A, Department of Pediatrics tCHM, University Sofia SB, Division of Allergy and Immunology CUS, et al. Comparison of specific sublingual immunotherapy to homeopathic therapy in children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 SUPPL. 1):AB34.
76. Pajno GB, Caminiti L, Crisafulli G, Barberi S, Landi M, Aversa T, et al. Adherence to sublingual immunotherapy in preschool children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(7):688-9.
77. Occasi F, De Castro G, Giancane G, Barra E, Cesoni Marcelli A, Bonci E, et al. Sublingual immunotherapy: Skin prick test changes in relation to clinical efficacy? *Allergy*. 2012;67 SUPPL. 96:418.
78. Holt PG, Sly PD, Sampson HA, Robinson P, Loh R, Lowenstein H, et al. Prophylactic use of sublingual allergen immunotherapy in high-risk children: a pilot study. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;132(4):991-3.e1.
79. De Vittori V, De Castro G, Di Coste A, Melengu T, Castagna G, Tubili F, et al. Monosensitization may still be regarded as the unique indication for sublingual immunotherapy? *Allergy*. 2013;68 SUPPL. 97:551-2.

80. Occasi F, De Castro G, Castagna G, Cesoni Marcelli A, Di Coste A, De Vittori V, et al. Is clinical efficacy of sublingual immunotherapy comparable at different pediatric age ranges? *Allergy*. 2013;68 SUPPL. 97:473.
81. Szepefalusi Z, Bannert C, Ronceray L, Mayer E, Hassler M, Wissmann E, et al. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25(8):788-95.
82. Ozdemir O. The local and systemic reactions due to sublingual immunotherapy: is anaphylaxis associated with therapy. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2015;14(2):228-30.
83. Szepefalusi Z, Bannert C, Ronceray L, Mayer E, Hassler M, Wissmann E, et al. Preventive allergen-specific sublingual immunotherapy in small children induces immunomodulation. *Allergy*. 2014;69 SUPPL. 99:4.
84. Roger Reig A, Gutiérrez Fernández D, Orta Cuevas JC, Sánchez López G, Corzo Higuera JL, Azpeitia Anadon A, et al. Physician satisfaction in sublingual allergy immunotherapy and Quartis questionnaire in RAS 3D study. *Allergy*. 2016;71 Supplement 102:330.
85. Roger Reig A, Gutiérrez Fernández D, Orta Cuevas JC, Sánchez López G, Corzo Higuera JL, Azpeitia Anadon A, et al. Safety profile of a pediatric population treated by sublingual immunotherapy using a new pump: Results of retrospective, cross-sectional, multicenter, national study, the RAS 3D study. *Allergy*. 2016;71 Supplement 102:331.
86. Chung T, Smart J. Retrospective chart review of sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy for environmental allergen desensitisation. *Intern Med J*. 2015;45 Supplement 4:15.

87. De Castro G, Zicari AM, Indinnimeo L, Tancredi G, di Coste A, Occasi F, et al. Efficacy of sublingual specific immunotherapy on allergic asthma and rhinitis in children's real life. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013;17(16):2225-31.
88. Wang ZX, Shi H. Single-allergen sublingual immunotherapy versus multi-allergen subcutaneous immunotherapy for children with allergic rhinitis. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2017;37(3):407-11.
89. Nadir Bahceciler N, Galip N, Babayigit A. Steroid sparing effect of sublingual immunotherapy: real life study in mono/polysensitized children with asthma. *Immunotherapy*. 2017;9(15):1263-9.
90. Djuric-Filipovic I, Caminati M, Filipovic D, Salvottini C, Zivkovic Z. Effects of specific allergen immunotherapy on biological markers and clinical parameters in asthmatic children: A controlled-real life study. *Clin Mol Allergy*. 2017;15:1 Article Number: 7.
91. Sharikadze O, Okhotnikova O, Pineda F. Sublingual allergen specific immunotherapy of polysensitization children under 5 years. *Allergy*. 2017;72 Supplement 103:372.
92. Trieste L, Silvestri M, Tosca MA, Turchetti G. Assessment and simulation of costs and qol for sublingual immunotherapy in paediatric asthma vs placebo: Preliminary data. *Value Health*. 2017;20(9):A645-A6.