

ZAMIR CALAMITA

**EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL NA ASMA: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS USANDO A
METODOLOGIA DA COLABORAÇÃO COCHRANE**

Tese apresentada à Universidade Federal
de São Paulo - Escola Paulista de
Medicina - para obtenção do Título de
Doutor em Ciências

**São Paulo
2006**

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ZAMIR CALAMITA

**EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL NA ASMA: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS USANDO A
METODOLOGIA DA COLABORAÇÃO COCHRANE**

Tese apresentada à Universidade Federal de
São Paulo - Escola Paulista de Medicina - para
obtenção do Título de Doutor em Ciências

Orientador:

Prof^a. Dr^a. Virgínia Fernandes Moça Trevisani

Co-Orientador:

Prof. Dr. Humberto Saconato

**São Paulo
2006**

Calamita, Zamir

Eficácia da imunoterapia sublingual na asma: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados usando a metodologia da Colaboração Cochrane/ Zamir Calamita, São Paulo, 2006.

XVI, 92f

Tese (doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna e Terapêutica.

Título em inglês: Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized-clinical trials using the Cochrane Collaboration method.

1- Revisão sistemática. 2- Metanálise. 3- Asma. 4- Tratamento da asma. 5- Imunoterapia sublingual

DADOS DO ALUNO

Dados Pessoais:

Nome: Zamir Calamita

Endereço: Av. Vicente Ferreira 648, Marília – SP

Fone: (14) 34546548

E-mail: calamita@unimedmarilia.com.br

Formação Acadêmica:

Graduação em Medicina pela Faculdade de Medicina Estadual de Marília (FAMEMA) em 1985

Residência em Clínica Médica pela FAMEMA em 1988

Especialização em Alergia e Imunopatologia pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, USP, São Paulo, em 1995

Mestrado em Fisiopatologia em Clínica Médica pela Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP em 1994

Titulo de Especialista em Alergia e Imunopatologia Clínica pela Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia (ASBAI)

Atuação Profissional:

Docente pela Faculdade de Medicina Estadual de Marília (FAMEMA)

- Preceptor dos Residentes de Clínica Médica e do Internato (5º ano de medicina) em enfermaria.
- Chefe da Disciplina de Alergia e Imunopatologia Clínica da FAMEMA
- Responsável pelo ambulatório de Alergia e Imunopatologia Clínica da FAMEMA

Oficial Médico da Polícia Militar do Estado de São Paulo

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA**

**DISCIPLINA DE MEDICINA DE URGÊNCIA E
MEDICINA BASEADA EM EVIDÊNCIAS**

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
MEDICINA INTERNA E TERAPÊUTICA**

Chefe do Departamento de Medicina: Prof^a. Dr^a. Emília Inoue Sato

Coordenador do Programa de Pós-graduação Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah

ZAMIR CALAMITA

**EFICÁCIA DA IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL NA ASMA: REVISÃO
SISTEMÁTICA DE ENSAIOS CLÍNICOS RANDOMIZADOS USANDO A
METODOLOGIA DA COLABORAÇÃO COCHRANE**

PRESIDENTE DA BANCA:

PROF^A. DR^A. VIRGÍNIA FERNANDES MOÇA TREVISANI

BANCA EXAMINADORA:

PROF. DR. MIGUEL BOGOSSIAN

PROF^A. DR^A. BEATRIZ TAVARES COSTA CARVALHO

PROF^A. DR^A. INÊS CRISTINA CAMELO NUNES

PROF. DR. CARLOS RODRIGUES DA SILVA FILHO

SUPLENTE:

PROF^A. DR^A. MARIA STELLA PECCIN

PROF. DR. HERNANI PINTO LEMOS JR

Aprovado em: 20/11/2006

Dedicatória

*Aos grandes amores de minha vida:
minha querida esposa e eterna paixão Andrea
meus amados pais Hugo e Marylis
minhas irmãs Celi, Lília, Sílvia e Daniela*

Acima de tudo o amor (trecho da carta que Paulo escreveu aos coríntios).

*“Ainda que eu fale as línguas dos homens
e dos anjos, se não tiver amor,
serei como o bronze que soa, ou como
o címbalo que retine.
Ainda que eu tenha o dom de profetizar
e conheça todos os mistérios e toda a ciência;
ainda que eu tenha tamanha fé, a ponto
de transportar montanhas,
se não tiver amor, nada serei...”*

*“Quem pelo caminho
que traçou a si mesmo,
dissipou suas dúvidas,
é um sábio”
(Buda)*

Agradecimentos

À Prof^a. Dr^a. Virgínia Fernandes Moça Trevisani, pelo apoio, compreensão e orientação, que foram fundamentais na elaboração desta tese.

Ao Prof. Dr. Álvaro Nagib Atallah minha gratidão pela oportunidade, ensinamentos e acolhida no seu programa de pós-graduação.

Ao Prof. Dr. Humberto Saconato, pela orientação suplementar durante a realização desta pesquisa.

À minha querida esposa Andrea Bronhara Pelá, dentre outras coisas, pelo auxílio na realização desta revisão.

Às funcionárias da FAMEMA: Regina Helena Gregório Menita, Helena Maria da Costa Lima, Josefina Barbosa de Faria e Engrid Tavares Sampaio pela correção das referências bibliográficas e ajuda na obtenção dos artigos.

À minha irmã Lília Calamita Silvestre e ao meu cunhado Osmar Silvestre Filho, pela correção do texto.

Ao meu colega da Disciplina de Medicina Interna da FAMEMA Carlos Rodrigues da Silva Filho, pela sua gentileza, apresentando-me ao programa de pós-graduação da UNIFESP – EPM.

Aos meus colegas de Disciplina de Medicina Interna da FAMEMA: Pedro Fernando Capputti, Fátima Adriana D’Almeida e Amauri Alvares, os quais tiveram a compreensão de dividir entre si muitas atividades que por mim deveriam ser exercidas.

Aos comandantes e demais policiais da Polícia Militar do Estado de São Paulo, em especial aos do Quarto Comando de Policiamento do Interior e Nono Batalhão de Policiamento Militar do Interior, pela compreensão, que tornou possível a realização de meu doutorado.

Aos secretários da Disciplina de Medicina Interna e Terapêutica da UNIFESP – EPM: Mauro Ishioka, Davi Leite da Silva e Anderson Anacleto, pela ajuda constante, sempre de forma atenciosa e cortês.

Sumário

Dedicatória	vi
Agradecimentos	viii
Lista de Figuras e Gráficos	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de Quadros	xii
Lista de Abreviaturas	xiii
RESUMO	IV
1 INTRODUÇÃO	1
2 REVISÃO DA LITERATURA	4
3 OBJETIVOS	10
3.1 Pergunta	11
3.2 Objetivos Gerais	11
3.3 Objetivos Específicos	11
4 MÉTODOS	12
4.1 Tipo de estudo	13
4.2 Local	13
4.3 Tipos de intervenções	13
4.4 Critérios de inclusão	13
4.5 Tipos de participantes:	14
4.6 Critérios de exclusão:	14
4.7 Tipos de desfechos:	14
4.7.1 Desfechos Primários:	14
4.7.2 Desfechos secundários:	15
4.8 Estratégia de Busca dos Estudos:	16
4.9 Método da revisão	18
4.10 Qualidade Metodológica	18
4.11 Análise dos dados	20
5 RESULTADOS	23
4.1 Resultado da estratégia de busca	24
4.2 Características dos estudos incluídos	25
4.3 Qualidade metodológica	28
6 DISCUSSÕES	39
7 CONCLUSÕES	44
6.1 Implicações para prática	46
6.2 Implicações para a pesquisa	46
8 ANEXOS	50
9 REFERÊNCIAS	60
Abstract	74

Lista de Figuras e Gráficos

Figura 1. Fluxograma dos estudos selecionados.....	24
Gráfico 1. Metanálise do efeito da melhora global da asma analisando parâmetros clínicos e laboratoriais em conjunto.....	29
Gráfico 2. Metanálise referente aos sintomas da asma.....	30
Gráfico 3. Metanálise referente à melhora dos sintomas alérgicos em geral	31
Gráfico 4. Metanálise referente à análise conjunta de sintomas e uso de medicações para alergias em geral.....	32
Gráfico 5. Metanálise referente à necessidade de uso de medicações para alergias em geral	33
Gráfico 6. Metanálise referente à necessidade de uso de medicações para asma.....	34
Gráfico 7. Metanálise referente ao Volume Expiratório Forçado no 1º segundo.	35
Gráfico 8. Metanálise referente ao Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da capacidade vital.....	35
Gráfico 9. Metanálise referente ao risco de ocorrência de efeitos adversos	36
Gráfico 10. Metanálise dos sintomas de asma referente aos estudos classificados em 5A	38

Lista de Tabelas

Tabela 1. Classificação da gravidade da asma	7
Tabela 2. Critérios de Qualidade pelo Cochrane Handbook:	19
Tabela 3. Escore de qualidade de JADAD:	20
Tabela 4. Características dos estudos incluídos:	26
Tabela 5. Magnitude da eficácia clínica para sintomas e medicações na asma.	42

Lista de Quadros

Quadro 1. Estratégia LILACS de busca para ensaios clínicos randomizados:	16
Quadro 2. Estratégia PUBMED de busca para ensaios clínicos randomizados:	17
Quadro 3. Estratégia EMBASE de busca para ensaios clínicos randomizados:.....	17

Lista de Abreviaturas

CAA:	Célula apresentadora de antígenos
Chi²:	Qui-quadrado
DMP:	Diferença da média ponderada
DP:	Desvio Padrão
DR:	Diferença de risco
ECCR:	Ensaio clínico controlado randomizado
FEF25-75%:	Fluxo expiratório entre 25% a 75% da capacidade vital
IC:	Intervalo de confiança
IF:	Interferon
IF gama:	Interferon gama
Ig:	Imunoglobulina
IgG:	Imunoglobulina G
IgE:	Imunoglobulina E
IL:	Interleucina
IL2:	Interleucina 2
IL4:	Interleucina 4
IL5:	Interleucina 5
IL9:	Interleucina 9
IL10:	Interleucina 10
IL13:	Interleucina 13
IL16:	Interleucina 16
IT:	Imunoterapia
ITSC:	Imunoterapia subcutânea

Lista de Abreviaturas (continuação)

ITSL:	Imunoterapia sublingual
NNT:	Número necessário para tratar
NND:	Número necessário para causar dano
OMS:	Organização Mundial de Saúde
PFE:	Pico de fluxo expiratório
RR:	Risco relativo
Ta:	Linfócitos T auxiliares
Ta1:	Linfócitos T auxiliares 1
Ta2:	Linfócitos T auxiliares 2
TGF beta:	Fator transformador do crescimento beta
Treg:	Linfócitos T reguladores
VEF1:	Volume expiratório forçado no 1º segundo

RESUMO

Introdução: Apesar da imunoterapia sublingual na asma ter sido oficialmente aceita como uma via alternativa à tradicional imunoterapia subcutânea, sua efetividade ainda é assunto de discussão. **Objetivos:** Avaliar a eficácia clínica e segurança da imunoterapia sublingual (ITSL) na asma através de uma revisão sistemática com metanálise usando a metodologia da Colaboração Cochrane. **Forma utilizada na pesquisa:** MEDLINE (1966-2005), EMBASE (1974-2005), LILACS (1982-2005) e Cochrane Library foram pesquisadas em qualquer língua usando os termos: 1- asthma or wheez*; 2- (immunother* or hyposen* or desen*) and (sublingual); 3- #1 and #2. **Seleção dos estudos:** Foram selecionados ensaios clínicos controlados randomizados sobre ITSL no tratamento da asma em adultos e crianças. De 119 citações, 25 estudos com 1706 pacientes foram incluídos nesta metanálise. **Extração de dados:** Dois autores independentemente selecionaram os títulos e resumos de cada citação. Para cada estudo, foi atribuído um escore de qualidade e os dados relativos aos desfechos de interesse foram extraídos: sintomas de asma, necessidade de uso de medicações, testes de função respiratória e broncoprovocação. **Análise dos dados:** De acordo com o método de qualidade Jadad 64% dos estudos foram classificados em escore 4 ou 5. A imunoterapia mostrou reduzir significativamente a gravidade da asma quando todos os parâmetros foram analisados de forma conjunta através de dados categóricos (risco relativo: 0.48; 95% intervalo de confiança: 0.40 a 0.57). Quando os resultados foram analisados através de dados contínuos usando-se a diferença da média ponderada houve melhora de apenas alguns desfechos. Também houve uma significativa heterogeneidade na maioria das análises, explicada em parte pela ampla variedade de sistemas de escores utilizados na aferição dos desfechos. Nenhuma reação adversa grave foi observada. **Conclusões:** Apesar da evidência encontrada não ter sido tão forte, esta metanálise sugere que a ITSL é benéfica no tratamento da asma. Ainda mais, ela é uma alternativa segura à imunoterapia injetável. Mais ensaios clínicos controlados randomizados com standardização dos escores de sintomas e medicações são necessários para contribuir com este assunto.

1 INTRODUÇÃO

A revisão sistemática constitui um método moderno para a avaliação de um conjunto de informações médicas e é mais freqüentemente utilizada para se obter provas científicas de terapias médicas ¹. A melhor evidência existente, em relação à eficácia terapêutica, provém de revisões sistemáticas que, quando acompanhadas de uma síntese estatística, chamamos de metanálise ¹. Esse método de pesquisa é largamente aceito como tese de doutorado nas melhores Escolas de Medicina e nas mais rigorosas revistas médicas, pois utiliza uma metodologia clara e reprodutível que pode ser atualizada com a inclusão de novos ensaios clínicos publicados, trazer elucidação de controvérsias na literatura ou então definir em que áreas mais ensaios clínicos são necessários ¹.

A asma constitui um dos mais importantes problemas de saúde no mundo, sendo que de acordo com o estudo multicêntrico internacional ISAAC (International Study for Asthma and Allergies in Childhood), sua prevalência, na infância, situa-se entre 1.6% até 36.8% ².

No Brasil, compromete 10% a 20% da população, sendo responsável, anualmente, por cerca 2000 óbitos, 350.000 internações hospitalares, constituindo-se na 4ª causa de hospitalização pelo SUS e na 3ª causa entre crianças e adultos jovens ³.

A asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por uma obstrução brônquica recidivante e reversível; em geral, quando se inicia na infância e é conhecido o alérgeno desencadeante, passa a ser chamada de asma alérgica ^{3,4}.

O tratamento da asma envolve ações buscando-se a prevenção do desencadeamento dos quadros de broncoespasmo, e quando estes ocorrem, o tratamento é dirigido para o controle das crises; as medidas preventivas buscam evitar os fatores de risco, assim como o uso de medicações diárias, quando necessário ^{3,4}.

O tratamento medicamentoso envolve geralmente esteróides inalatórios e broncodilatadores de longa duração, para manutenção; nas crises em geral, empregam-se corticóides sistêmicos e broncodilatadores de curta duração ^{3,4}.

A imunoterapia (IT), também conhecida como vacina é um dos procedimentos terapêuticos utilizados no tratamento preventivo da asma alérgica, que consiste na aplicação de doses crescentes do antígeno ao qual o paciente é alérgico,

sendo teoricamente, a única forma de tratamento capaz de modular o sistema imunológico ⁵.

Médicos e cientistas de vários países se reuniram em Genebra em 1997 juntamente com representantes da Organização Mundial de Saúde (OMS) e de várias Sociedades de Alergia, Asma e Imunologia, onde fizeram uma revisão, buscando estabelecer normas de utilização e indicação da imunoterapia ⁶.

Além da imunoterapia subcutânea (ITSC), já largamente utilizada, existem outras vias alternativas como: oral, nasal, bronquial e sublingual ⁷, todas, foco ainda de grande discussão, quanto à eficácia, entretanto, esta última, já aceita pela OMS ⁶.

As pesquisas atuais sobre imunoterapia alérgeno específica estão muito presentes e mais especificamente, sobre a imunoterapia sublingual (ITSL), principalmente por causa de sua provável maior segurança e facilidade posológica em relação à via subcutânea.

O objetivo deste estudo é, portanto, avaliar a eficácia e a segurança da imunoterapia sublingual na asma alérgica através de uma revisão sistemática da literatura mundial.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A asma, que resulta de uma interação entre fatores genéticos e ambientais, pode ser definida como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, caracterizada por um aumento da reatividade brônquica, quando as mesmas são expostas a vários estímulos, ocasionando episódios recorrentes de sibilos, dispnéia, tosse e sensação de aperto torácico, sendo que tais quadros são associados com variáveis graus de obstrução brônquica que, em geral, são reversíveis espontaneamente ou com tratamento ^{3,4}.

A asma em adultos e crianças é freqüentemente associada com a atopia, a qual pode ser definida como uma situação clínica, em geral, acompanhada de outras doenças alérgicas: rinite, conjuntivite e dermatite, na qual há produção excessiva de imunoglobulinas de classe E (IgE), dirigidas para epítomos expressados nos mais diferentes alérgenos, como ácaros, pólenes, fungos, epitélios de animais etc ⁴.

Em todas as formas de asma há evidências que implicam os mastócitos e eosinófilos como células efetoras da resposta inflamatória que, quando ativadas, possuem a capacidade de secretar uma ampla variedade de mediadores, que atuam nas vias aéreas de maneira direta ou indiretamente através de mecanismos neuronais desencadeando a resposta inflamatória ⁴.

A alergia ocupa papel importante no desencadeamento da asma, sendo que a IgE, ao se ligar a um determinado alérgeno, dará início a uma série de eventos celulares entre os quais, principalmente, a ativação de mastócitos e eosinófilos, ocupando os linfócitos T, papel principal na orquestração desta resposta inflamatória através da liberação de citocinas multifuncionais ⁴.

Ao menos dois subtipos distintos de linfócitos T CD4⁺ auxiliares (T_a) foram caracterizados com base no perfil de citocinas secretadas: os linfócitos T_{a1} que secretam preferencialmente interleucina 2 (IL2) e interferon gama (INF gama) e o subtipo de linfócitos T_{a2} que secretam principalmente: interleucina 4 (IL4), interleucina 5 (IL5), interleucina 9 (IL9), interleucina 13 (IL13) e interleucina 16 (IL16); as citocinas com perfil T_{a2} estariam classicamente relacionadas com o desenvolvimento da asma, sendo que a IL4 teria um papel central em dirigir a resposta imunológica para o pólo alérgico, promovendo a mudança isotípica nos linfócitos B, preferencialmente, para a síntese de Ig E; também a IL5 teria uma posição de destaque na resposta alérgica, sendo responsável pela ativação eosinofílica ⁴.

O início da resposta imunológica se dá pela ativação do linfócito T por contato com o antígeno, apropriadamente elaborado por uma célula apresentadora de antígeno (CAA) nas vias aéreas, chamada de célula dendrítica; este processo envolve a interação, nas CAA, de moléculas do complexo maior de histocompatibilidade e, nos linfócitos T, de receptores dos linfócitos T⁴.

As células dendríticas originam-se de precursores na medula óssea e formam uma extensa rede de células interdigitantes abaixo do epitélio das vias aéreas, sendo que, deste local, elas migram para os tecidos linfóides, e sob a influência de diversas citocinas direcionam, nos pacientes asmáticos, a polarização da reação imune para o perfil de resposta Th2⁴.

O alérgeno envolvido no desencadeamento das crises de asma pode ser pesquisado, utilizando-se o conhecimento do mecanismo da resposta alérgica IgE específica, através de testes cutâneos *in vivo*, de leitura imediata, ou através de exames laboratoriais, *in vitro*, com pesquisa de IgE específica no sangue.

Na asma dita não alérgica (asma intrínseca), as pessoas apresentam testes cutâneos negativos aos alérgenos e, em geral, não trazem história familiar de atopia, sendo que a concentração de IgE total sérica freqüentemente não é elevada, assim como não são encontrados anticorpos IgE específicos dirigidos contra alérgenos comuns; esta forma de asma, mais freqüente na idade avançada, é comumente associada com polipose nasal e sensibilidade à aspirina e seu início é freqüentemente associado à história de infecção pulmonar viral⁴.

A gravidade da asma irá determinar a melhor forma de tratamento medicamentoso, podendo esta ser classificada em: intermitente, persistente leve, persistente moderada e persistente grave, baseada na combinação de manifestações clínicas e testes de função respiratória^{3,4}.

Os sintomas são avaliados baseando-se na freqüência de sua ocorrência durante o dia e à noite, assim como no grau de interferência nas atividades habituais^{3,4} (vide quadro 1). Levando-se em consideração apenas os sintomas, na asma intermitente, durante o dia, ocorrem com freqüência menor do que uma vez por semana, em geral não afetando as atividades habituais; por sua vez os sintomas noturnos ocorrem com freqüência menor ou igual à duas vezes por mês; na persistente leve, os sintomas diurnos ocorrem com freqüência maior do que uma vez por semana,

porém menor que uma vez ao dia, podendo inclusive afetar as atividades diárias, sendo que os sintomas noturnos aparecem com frequência maior que duas vezes por mês; na persistente moderada, os sintomas diurnos são diários, porém não são contínuos e em geral afetam as atividades diárias; já os sintomas noturnos ocorrem em frequência maior que uma vez por semana; na persistente grave os sintomas são diários e contínuos, limitando substancialmente as atividades diárias, sendo freqüentes os sintomas noturnos.

Considerando-se a função pulmonar, a classificação da asma baseia-se principalmente nos valores de dois testes respiratórios: o pico de fluxo expiratório (PFE) ou sua variabilidade e o volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1), sendo que na asma intermitente o PFE e o VEF1 são maiores ou iguais a 80% e a variabilidade do PFE é menor que 20%; na persistente leve o PFE e o VEF1 são maiores ou iguais a 80% e a variabilidade do PFE situa-se entre 20% e 30%; na persistente moderada o PFE e VEF1 situam-se entre 60% e 80%, e a variabilidade do PFE em valores maiores que 30%; na persistente grave o PFE e VEF1 são menores ou iguais a 60%, sendo a variabilidade do PFE maior que 30% ⁴.

Tabela 1. Classificação da gravidade da asma ⁴:

	Sintomas diurnos	Sintomas noturnos	PFE* ou VEF1** ----- PFE* variabilidade
Asma Intermitente	< uma vez por semana e atividades diárias, em geral normais	≤ a duas vezes por mês	≥ 80% ----- < 20%
Asma persistente Leve	> uma vez por semana e pode afetar as atividades diárias	> duas vezes por mês	≥ 80% ----- 20%-30%
Asma persistente Moderada	Diários afetando as atividades habituais	> que uma vez por semana	60%-80% ----- >30%
Asma persistente Grave	Contínuos e limitando intensamente as atividades diárias	Freqüente	≤ 60% ----- > 30%

*PFE: Pico de Fluxo Expiratório; **VEF1: Volume Expiratório Forçado no 1º segundo

A imunoterapia alérgeno específica, juntamente com a terapia medicamentosa e os cuidados ambientais para evitar-se o alérgeno, constituem as pedras angulares no tratamento preventivo da asma alérgica, sendo que a

imunoterapia seria o único tratamento conhecido com a capacidade de mudar o curso natural da doença alérgica respiratória, por modificação da resposta imune ⁵.

A imunoterapia alérgeno específica consiste na administração, em pacientes alérgicos com condição IgE mediada (hipersensibilidade imediata), de quantidades gradualmente aumentadas de um determinado alérgeno, no sentido de providenciar proteção contra sintomas alérgicos e reações inflamatórias, associados à exposição a este alérgeno (hipossensibilização) ⁶.

Os estudos sobre imunoterapia começaram com as pesquisas de Jenner, Koch, Pasteur e Von Behring, sendo que o primeiro estudo relacionado com uma doença alérgica foi descrito por Noon em 1911 ⁸, o qual administrou extrato de pólen de grama a pacientes alérgicos, com redução de seus sintomas.

A forma de ação da imunoterapia ocorre através da modulação na liberação de mediadores envolvidos na reação alérgica e, conseqüentemente, inibição do processo inflamatório alérgico, sendo que entre os mecanismos verificados, os estudos destacam, principalmente, a indução de produção de interleucinas com atividade antiinflamatória, como a interleucina 10 (IL10) e o fator transformador de crescimento beta (TGF beta), assim como o estímulo para produção de células T reguladoras (T reg), as quais exerceriam uma reação negativa para formação de IL4 e IL5; conseqüentemente, teríamos um maior estímulo para produção de imunoglobulinas da classe IgG ao invés das de classe IgE; acredita-se também que poderia existir um desvio da resposta imune, para a produção de interleucinas do subtipo Ta1, ao invés de interleucinas do subtipo Ta2, ocasionando com isso, uma maior produção de interferon gama (IF gama) e interleucina 2 (IL2), as quais teriam um efeito antagônico às interleucinas IL4 e IL5 ⁹⁻¹².

A imunoterapia específica é uma opção largamente utilizada para doenças alérgicas, sendo que é altamente efetiva na prevenção de anafilaxia secundária a picada de inseto ¹³; era freqüentemente utilizada através da via subcutânea até 1986, quando foi publicado um alerta oficial a respeito dos seus possíveis efeitos adversos e riscos ¹⁴. A partir de então, pesquisas clínicas com imunoterapia por outras vias de aplicação, além da injetável, começaram a surgir, e dentre estas vias, a sublingual passou a ser a alternativa preferida, desde a sua introdução em 1986, quando foi utilizada no tratamento de rinite alérgica ¹⁵.

Apesar da imunoterapia específica ter sido validada oficialmente através de um grupo de especialistas sob os auspícios da OMS ⁶, a imunoterapia sublingual (ITSL) é ainda controversa no tratamento da asma.

Existe uma revisão sobre imunoterapia subcutânea (ITSC), com metanálise ¹⁶, que mostrou que a ITSC reduz os sintomas da asma e a necessidade do uso de medicação para asma.

Sobre ITSL existem duas revisões sistemáticas com metanálises, mas uma avaliou apenas o tratamento da rinite ¹⁷ e a outra, alergias em geral, porém, só em crianças ¹⁸. Há outras excelentes revisões sobre ITSL ^{11,19,20,21,22}, no entanto, não são específicas para asma, englobando também outras alergias (rinite e conjuntivite), e também sem metanálises.

3 OBJETIVOS

3.1 Pergunta

A imunoterapia específica sublingual é eficaz e segura no tratamento da asma, quando comparada com o placebo?

3.2 Objetivos Gerais

Avaliar a eficácia e segurança da imunoterapia sublingual no tratamento da asma alérgica, através de uma revisão sistemática com metanálise.

3.3 Objetivos Específicos

- Identificar ensaios clínicos controlados randomizados (ECCR) de imunoterapia sublingual alérgica específica para tratamento da asma.
 - Verificar a qualidade metodológica desses ECCR.
 - Avaliar a eficácia da imunoterapia sublingual comparada com o placebo sobre os sintomas da asma, a necessidade de uso de medicação para asma, testes de função respiratória e provocação brônquica.
 - Comparar a eficácia nos seguintes subgrupos de pacientes com asma: asma sazonal alérgica, asma perene alérgica, asma apenas em crianças, asma apenas em adultos, em diferentes durações do tratamento (menos que um ano e maior ou igual a um ano de tratamento).
 - Verificar a segurança da imunoterapia sublingual no tratamento da asma, através da análise das ocorrências de reações adversas verificadas nos estudos incluídos.
-

4 MÉTODOS

4.1 Tipo de estudo

Revisão sistemática de ensaios clínicos controlados randomizados com metanálise.

4.2 Local

Disciplina de Medicina de Urgência e Medicina Baseada em Evidências da Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, São Paulo – SP

Programa de Pós Graduação em Medicina Interna e Terapêutica

Centro Cochrane do Brasil

4.3 Tipos de intervenções

Imunoterapia utilizada pela via sublingual com ou sem subsequente deglutição, sendo considerado todos os tipos de alérgenos, todas as doses e durações de tratamento, sempre em comparação com o placebo.

4.4 Critérios de inclusão

Ensaio clínico controlado randomizado, sendo que, além de estudos duplos cegos, avaliou-se estudos abertos.

Estudos que abordassem a asma alérgica cujo alérgeno desencadeante fosse identificado por testes cutâneos (in vivo) de leitura imediata ou laboratoriais (in vitro) através de pesquisa de IgE específica no sangue.

Estudos envolvendo tanto a asma sazonal quanto a perene.

Estudos que avaliassem a asma alérgica de maneira isolada ou em conjunto com outras doenças alérgicas.

Estudos com qualquer tamanho de amostra.

Estudos envolvendo todas as faixas etárias.

Estudos envolvendo todos os tipos de alérgenos, independente da dose e do tempo de tratamento.

Estudos envolvendo tanto o uso isolado de um único tipo de alérgeno, quanto qualquer mistura possível de alérgenos.

4.5 Tipos de participantes:

Pacientes de qualquer idade, com asma alérgica, independente do grau de gravidade, comprovada clinicamente e por testes cutâneos e ou laboratoriais.

4.6 Critérios de exclusão:

Outros tipos de estudos que não fossem ensaios clínicos controlados.

Ensaio clínico não randomizado (classificados em categoria C ou D, de acordo com o “guideline” da Colaboração Cochrane²³).

Estudos envolvendo outras vias de aplicação da imunoterapia (nasal, inalatória, oral e subcutânea).

Estudos cujo grupo de comparação não fosse o placebo.

Estudos em cujos desfechos só contempla-se a resposta imunológica laboratorial.

Estudos cuja abordagem fossem outras doenças alérgicas nos quais não estivesse também incluída a asma, por exemplo: apenas rinite ou apenas conjuntivite.

4.7 Tipos de desfechos

4.7.1 Desfechos Primários

- Melhora da asma de maneira global verificada através da análise conjunta de parâmetros clínicos (sintomas e necessidade de uso de medicações) e testes respiratórios (função respiratória e provocação brônquica).
-

-
- Sintomas de asma, através de escores, os quais geralmente quantificavam os seguintes sintomas: dispnéia, sibilos, aperto torácico e tosse (em geral, anotados em um cartão diário, com subsequente totalização dos pontos e cálculo do valor médio).
 - Necessidade de medicação para asma, através de escores, avaliando a necessidade do uso de medicação para tratamento da asma, geralmente envolvendo a quantificação, principalmente, de corticóides e broncodilatadores, anotados em cartão diário, com subsequente totalização dos pontos e cálculo do valor médio.
 - Escore da somatória dos sintomas de asma com a necessidade de uso de medicação para asma.
 - Ocorrência de efeitos adversos.

4.7.2 Desfechos secundários

- Escore de sintomas alérgicos em geral, nos quais os sintomas de asma eram analisados em conjunto com sintomas de outras alergias como, por exemplo, rinite e conjuntivite.
 - Necessidade de medicação para alergias em geral, através da análise de escores, onde era quantificado o total de medicação utilizada, para os sintomas alérgicos em conjunto (asma, rinite e conjuntivite), em geral: broncodilatadores, corticóides e anti-histamínicos, anotados em cartões diários, com subsequente cálculo da quantidade média utilizada no período analisado.
 - Escore da somatória dos sintomas, de alergias em geral (asma em conjunto com rinite e conjuntivite), com a necessidade do uso de medicações para alergias em geral (medicações usadas para asma em conjunto com medicações para outras alergias).
 - Testes de função respiratória, incluindo pico de fluxo expiratório (PFE), volume expiratório forçado no 1º segundo (VEF1), VEF1 em termos de
-

porcentagem (VEF1%) e fluxo expiratório forçado entre 25-75% da capacidade vital (FEF25-75%).

- Provocação brônquica inespecífica (histamina ou metacolina).

4.8 Estratégia de Busca dos Estudos:

A busca foi desenvolvida nos seguintes bancos de dados: PUBMED (1966-2005), EMBASE (1974-2005), LILACS (1982-2005) e Biblioteca da Cochrane usando os termos: 1- asthma or wheez*, 2- (immunother* or hyposen* or desen*) and (sublingual), 3- #1 and #2.

As estratégias de busca para ensaios clínicos randomizados nas bases de dados LILACS, PUBMED e EMBASE estão nos quadros 1, 2 e 3 respectivamente.

Quadro 1. Estratégia LILACS de busca para ensaios clínicos randomizados:

```
((Pt randomized controlled trial OR Pt controlled clinical trial OR Mh randomized controlled trials OR Mh random allocation OR Mh double-blind method OR Mh single-blind method) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal))) OR (Pt clinical trial OR Ex E05.318.760.535$ OR (Tw clin$ AND (Tw trial$ OR Tw ensa$ OR Tw estud$ OR Tw experim$ OR Tw investiga$)) OR ((Tw singl$ OR Tw simple$ OR Tw doubl$ OR Tw doble$ OR Tw duplo$ OR Tw trebl$ OR Tw trip$) AND (Tw blind$ OR Tw cego$ OR Tw ciego$ OR Tw mask$ OR Tw mascar$)) OR Mh placebos OR Tw placebo$ OR (Tw random$ OR Tw randon$ OR Tw casual$ OR Tw acaso$ OR Tw azar OR Tw aleator$) OR Mh research design) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)) OR (Ct comparative study OR Ex E05.337$ OR Mh follow-up studies OR Mh prospective studies OR Tw control$ OR Tw prospectiv$ OR Tw volunt$ OR Tw volunteer$) AND NOT (Ct animal AND NOT (Ct human and Ct animal)))
```

Quadro 2. Estratégia PUBMED de busca para ensaios clínicos randomizados:

randomized controlled trial [Publication Type] OR controlled clinical trial [Publication Type] OR randomized controlled trials [MeSH Terms] OR random allocation [MeSH Terms] OR double blind method [MeSH Terms] OR single blind method [MeSH Terms] OR clinical trial [Publication Type] OR clinical trials [MeSH Terms] OR (clinical* [Text Word] AND trial* [Text Word]) OR single* [Text Word] OR double* [Text Word] OR treble* [Text Word] OR triple* [Text Word] OR placebos [MeSH Terms] OR placebo* [Text Word] OR random* [Text Word] OR research design [MeSH Terms] OR comparative study [MeSH Terms] OR evaluation studies [MeSH Terms] OR follow-up studies [MeSH Terms] OR prospective studies [MeSH Terms] OR control* [Text Word] OR prospectiv* [Text Word] OR volunteer* [Text Word]

Quadro 3. Estratégia EMBASE de busca para ensaios clínicos randomizados:

#Search	History
1.	Randomized controlled trial/
2.	Controlled study/
3.	Randomization/
4.	Double blind procedure/
5.	Single blind procedure/
6.	Clinical trial/
7.	(clinical adj5 trial\$).ti,ab,hw.
8.	((doubl\$ or singl\$ or tripl\$ or trebl\$) adj5 (blind\$ or mask\$)).ti,ab,hw.
9.	Placebo/
10.	Placebo\$.ti,ab,hw.
11.	Random\$.ti,ab,hw.
12.	Methodology.sh.
13.	latin square.ti,ab,hw.
14.	crossover.ti,ab,hw.
15.	cross-over.ti,ab,hw.
16.	Crossover Procedure/
17.	Drug comparison/
18.	Comparative study/
19.	(comparative adj5 trial\$).ti,ab,hw.
20.	(control\$ or prospectiv\$ or volunteer\$).ti,ab,hw.
21.	exp "Evaluation and Follow Up"/
22.	Prospective study/
23.	or/1-22
24.	animal/ not (human/ and animal/)
25.	23 not 24

Para estratégia de busca da Cochrane as pesquisas foram feitas usando o filtro altamente sensível para ensaios clínicos randomizados, descrito pelo grupo de vias aéreas²³, sendo as pesquisas, também estendidas para estudos relevantes citados em referências de algumas revisões identificadas como importantes.

A pesquisa foi feita independentemente por dois revisores, sendo que a decisão final da inclusão do artigo na revisão foi feita por consenso; a concordância interobservadores foi analisada pelo teste de Kappa²⁴. Nós consideramos estudos publicados em outras línguas além do inglês se o título ou o resumo traduzido indicasse que o estudo poderia ser um ECCR sobre imunoterapia sublingual na asma.

4.9 Método da revisão

Todos os estudos selecionados foram analisados e informações complementares foram solicitadas aos seus autores.

Cada estudo escolhido foi lido em detalhes e os dados relevantes foram extraídos: tipo de estudo, metodologia, número e descrição da população estudada, tipo de intervenção, duração do tratamento, tipo e quantidade do alérgeno usado e resultados dos desfechos.

Os dados foram extraídos por um dos autores e checados por outro, sendo as discrepâncias resolvidas por consenso.

4.10 Qualidade Metodológica

A aferição da qualidade foi feita por um autor e checado por outro, tendo a qualidade metodológica sido baseada em dois métodos:

A – Sigilo de Alocação de acordo com o Cochrane Handbook²³

B - Escore de Qualidade de Jadad²⁵

1- Critérios de Qualidade pelo Cochrane Handbook (vide tabela 2)

Todos os trabalhos escolhidos foram classificados através do sigilo de alocação em 4 categorias de acordo com o “guideline” da colaboração Cochrane:

Categoria A: significa que o processo de alocação foi apropriado e descrito.

Categoria B: significa que o processo de alocação não foi descrito, mas é mencionado no texto que houve randomização.

Categoria C: significa que o sigilo de alocação foi inadequado, sendo que foi, por exemplo: ordem de chegada, número de prontuário, data de nascimento, etc.

Categoria D: significa que não houve randomização.

Nesta revisão, os estudos classificados em C ou D foram excluídos.

Tabela 2. Critérios de Qualidade pelo Cochrane Handbook:

A	Baixo risco de viés	Ocultação de alocação adequada
B	Moderado risco de viés	Ocultação de alocação não descrita
C	Alto risco de viés	Ocultação de alocação não realizada
D		Estudo não randomizado

2- Escore de Qualidade de Jadad (vide tabela 3):

São efetuadas três perguntas, com pontuação destas perguntas, para cada estudo selecionado:

- 1- O estudo foi descrito como randomizado?
- 2- O estudo foi descrito como duplo cego?
- 3- Houve descrição de perdas e desistência?

É dado 1 ponto para cada “sim” e zero para cada “não”. Também é dado mais um ponto para a questão 1 se o sigilo de alocação foi descrito e foi apropriado (tábua de números de randomização, números de randomização por computador) e mais um ponto é dado para a questão 2 se o método duplo cego foi descrito e apropriado. É também deduzido um ponto para a questão 1 se o método de alocação foi descrito e não foi apropriado (pacientes alocados baseados na data de aniversário, número de chegada, etc); também é deduzido 1 ponto para a questão 2 se o estudo foi descrito como duplo cego, mas o método não foi apropriado.

Tabela 3. Escore de qualidade de JADAD:

Questões	Resposta	Pontuação
O estudo é descrito como randomizado?	Sim	1
1. A randomização é adequada?	Sim	1
1. O estudo é descrito como duplo cego?	Sim	1
2. O duplo cego é adequado?	Sim	1
1. Há descrição das perdas e exclusões?	Sim	1

4.11 Análise dos dados

Os valores dos desfechos extraídos dos artigos incluídos na metanálise foram colocados no Rev Man 4.2²⁶ para análise estatística.

Os desfechos contínuos (a maioria dos estudos) foram analisados utilizando-se a diferença da média ponderada (DMP), sendo calculado o intervalo de confiança para 95% (95% IC). A diferença da média ponderada é um dado estatístico que expressa a diferença, em médias, entre os grupos submetidos a imunoterapia e os grupos controles, em unidades de desvio padrão (DP). A DMP foi escolhida porque muitos estudos mediram os mesmos desfechos através de diferentes escalas.

Os desfechos categóricos foram analisados através da diferença de risco (DR) e do risco relativo (RR), ambos com cálculo do 95% IC.

O risco relativo é a relação de risco entre o grupo submetido a imunoterapia e o controle, para o benefício da resposta ao tratamento, sendo que a colaboração Cochrane considera o risco <1 como indicativo de desfecho favorável (nesta revisão: melhora dos sintomas, diminuição da necessidade de uso da medicação, melhora da função pulmonar e diminuição da hiper-reatividade brônquica). A diferença de risco é simplesmente a redução de risco do grupo tratado em relação ao placebo. Estimou-se o número de pacientes que necessitam de tratamento (NNT) para se evitar um com desfecho desfavorável, ou então para causar algum dano (NND), quando analisados os efeitos adversos. Por causa da heterogeneidade significativa, quando utilizado DMP, o modelo de efeito randômico foi utilizado para se obter o sumário estatístico da eficácia global da imunoterapia sublingual, sendo que o teste do Qui-quadrado (Chi^2) foi realizado para avaliar a heterogeneidade entre os estudos, considerando-se o valor de $p < 0.1$ como indicativo de heterogeneidade significativa entre os estudos. Também na avaliação da heterogeneidade foi utilizado o teste do I^2 , que descreve a porcentagem da variabilidade no efeito estimado, sendo que um valor maior que 50% pode ser considerado indicativo de substancial heterogeneidade²³. A análise de sensibilidade foi realizada na metanálise que avaliou os sintomas de asma através de desfechos contínuos.

Os seguintes subgrupos de comparação foram analisados:

- 1- Melhora global da asma (análise conjunta de melhora dos sintomas da asma, menor necessidade de uso de medicações para asma e melhora dos testes respiratórios);
 - 2- Sintomas de asma isoladamente;
 - 3- Sintomas alérgicos em geral (sintomas de asma em conjunto com sintomas de outras alergias, principalmente de rinite e conjuntivite);
-

- 4- Escore de sintomas somados ao uso de medicação (para asma isoladamente e também de asma em conjunto com outras alergias);
 - 5- Sintomas de asma analisados apenas em crianças;
 - 6- Sintomas de asma analisados apenas em adultos;
 - 7- Sintomas de asma para alérgenos sazonais;
 - 8- Sintomas de asma para alérgenos perenes;
 - 9- Sintomas de asma em tratamento menor que um ano;
 - 10- Sintomas de asma em tratamento igual ou maior que um ano;
 - 11- Redução do uso de medicação exclusivamente para asma;
 - 12- Redução do uso de medicação para alergias em geral (asma em conjunto com outras alergias);
 - 13- Teste de função respiratória;
 - 14- Teste de provocação brônquica inespecífica;
-

5 RESULTADOS

4.1 Resultado da estratégia de busca

Na primeira busca apenas resumos e títulos foram revisados, então, caso as informações fossem insuficientes, a pesquisa era estendida para o texto completo.

Nas diversas bases de dados encontramos os seguintes números de referências: 87 no PUBMED; 30 na EMBASE; 48 na COCHRANE e nenhuma no LILACS, num total de 165 citações, das quais muitas se repetiram nas diferentes bases de dados buscadas.

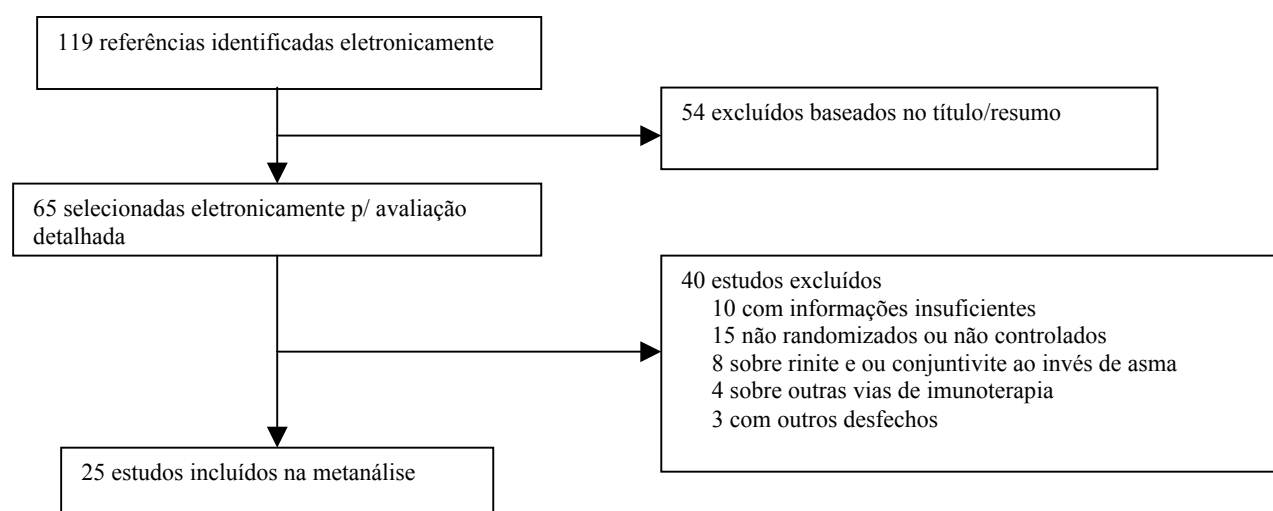
Identificou-se, pela busca eletrônica, inicialmente, um total de 119 diferentes referências, entre resumos e títulos, dos quais 54 foram imediatamente considerados inadequados para a inclusão (artigos de revisão, ensaios não controlados, participantes com rinite e ou conjuntivite sem asma ou estudos com desfechos não interessantes).

O teste de Kappa realizado entre os revisores mostrou uma concordância de 84%.

Sessenta e cinco estudos foram, então, revisados em detalhes, dos quais 40 foram excluídos.

O fluxograma sobre a seleção dos estudos é mostrado na figura 1.

Figura 1. Fluxograma das etapas de busca na literatura, exclusões e inclusões:



Estudos excluídos (anexo 1)

Após a revisão detalhada, foram excluídos 40 estudos. As causas de exclusão foram as seguintes, enumeradas abaixo:

10 estudos com informações insuficientes ²⁷⁻³⁶

15 estudos não randomizados ³⁷⁻⁵¹

8 estudos envolvendo participantes com rinite e ou conjuntivite, mas não com asma ⁵²⁻⁵⁹

4 estudos sobre outras vias de imunoterapia que não a sublingual ⁶⁰⁻⁶³

3 com desfechos sem interesse para a revisão ⁶⁴⁻⁶⁶

As informações insuficientes foram uma das principais causas de exclusão entre os estudos e isto aconteceu, principalmente, porque muitos trabalhos apresentaram seus desfechos através de colunas e outros gráficos os quais não puderam ser utilizados na metanálise.

Outro motivo relacionado à insuficiência de informações foi a não descrição do desvio padrão em muitos estudos, ou então porque, algumas vezes, os autores apresentavam seus resultados em medianas ao invés de médias, sendo que para a metanálise são necessárias as médias.

Apesar da tentativa de obtenção dos dados que estavam faltando, através de contatos com os autores, como em alguns casos não obtivemos resposta, fomos obrigados a excluir estes trabalhos da metanálise.

4.2 Características dos estudos incluídos

Vinte e cinco estudos ⁶⁷⁻⁹¹ com 1706 pacientes foram, portanto, incluídos nesta metanálise. Os estudos incluídos, seus métodos, características dos participantes, intervenções e desfechos são listados na tabela 4.

Tabela 4. Características dos estudos incluídos:

Estudo	Método*	Participantes* (ambos sexos)	Alérgeno (versus placebo)	Tratamento, duração, dose cumulativa	Desfechos*	Qualidade (Jadad²⁵ and Higgins²³)
Ariano 2001 ⁶⁷	ECCRDC	20 adultos e crianças com A e RC	pólen	1 ano	S AI, M AL, TPN	3B
Ariano 2005 ⁶⁸	ECCRDC	30 adultos e crianças com A e RC	pólen	3 meses	S AL, M AI	3B
Bahçeciler 2001 ⁶⁹	ECRDC	15 crianças com A e R	ácaro	6 meses 560 mcg	SA, MA, TFR, TBP, RA	5A
Bousquet 1999 ⁷⁰	ECCRDC	85 adultos e crianças com A	ácaro	2 anos 4200 mcg	SA, MA, S&M, TFR, TBP, RA	4B
Drachenberg 2001 ⁷¹	ECCRDC	68 adultos e crianças com A e RC	pólen	6 meses	S&M, TC, RA	3B
Feliziani 1995 ⁷²	ECCRDC	34 adultos e crianças com A e RC	pólen	3 meses	SA, S AI, MA, M AI	5A
Hirsch 1997 ⁷³	ECCRDC	30 crianças com A e R	ácaro	1 ano 570 mcg	SA, TBP, TS, TC, TPN, RA	5A
Marogna 2004 ⁷⁴	ECCRA	511 adultos e crianças com A e R	ácaro, pólen, fungo e epitélio	3 anos 1170 mcg	S&M, TFR, TBP, RA, Ad	3B
Marogna 2005 ⁷⁵	ECCRA	79 adultos com A e R	pólen	3 anos 306 mcg	S AI, EN, MA, TFR, TBP, RA	2B
Niu 2004 ⁷⁶	ECCRDC	110 crianças com A	ácaro	6 meses 3000 mcg	SA, MA, RA	4B
Novembre 1991 ⁷⁷	ECCRDC	20 crianças com A	ácaro	1 ano	SA, MA, RA	5A
Novembre 2004 ⁷⁸	ECCRA	113 crianças com RC	pólen	1 ano 130 mcg	S AI, M AI, SA	3A
Pajno 2000 ⁷⁹	ECCRDC	24 adultos e crianças com A	ácaro	2 anos 250 mcg	SA, MA, RA	5A
Pajno 2003 ⁸⁰	ECCRDC	38 crianças com A e RC	pólen	13 meses 20.3 mcg	SA, S AI, M AI, RA	5A
Pajno 2004 ⁸¹	ECCRDC	30 crianças com A	pólen	2 anos 40 mcg	TFR, TBP	5A
Passalacqua 1998 ⁸²	ECCRDC	20 adultos com A e RC	ácaro	2 anos	SA, TPC, RA	5A
Passalacqua 1999 ⁸³	ECCRDC	30 adultos com A e RC	pólen	5 meses 16 mcg	S AI, M AI, S&M, RA	4B
Patriarca 2002 ⁸⁴	ECCRA	24 adultos e crianças alérgicos ao látex	látex	3 meses 5500 mcg	PS	3A

Pradalier 1999 ⁸⁵	ECCRDC	126 adultos e crianças com A e R	pólen	5 meses 935 mcg	SA, M AI, TC, TS, RA	4B
Purello D'Ambrosio 1999 ⁸⁶	ECCRDC	30 adultos e crianças com A e RC	pólen	9 meses 12.77 mcg	SA, S AI, M AI, S&M, TC, TS	5A
Rodriguez Santos 2004 ⁸⁷	ECCRA	50 crianças com A	ácaro	2 anos	TFR, RRVSE, MA	2B
Rolinck- Werninghaus 2004 ⁸⁸	ECCRDC	97 crianças com A e RC	pólen	32 meses 188 mcg (todos os alérgenos)	SA, M AI, TS, TC, TPN, TFR, CONE, RA, SE	5A
Sambugaru 2003 ⁸⁹	ECCRA	53 adultos e crianças com A e RC	ácaro, pólen	2 anos 115.2 mcg	S&M, TFR	3A
Voltolini 2001 ⁹⁰	ECCRDC	30 adultos e crianças com A e RC	pólen	5 meses 445 mcg	S AI, M AI, TPN, TS e TC	4B
Yuksel 1999 ⁹¹	ECCRDC	39 crianças com A e R	pólen	18 meses	SA, MA, TFR, LU	5A

Tabela 4. *A: asma, Ad: aderência, CONE: concentração de óxido nítrico exalado, ECCRA: ensaio clínico controlado randomizado aberto, ECCRDC: ensaio clínico controlado randomizado duplo cego, EN: eosinófilo nasal, LU: leucotrieno urinário, MA: medicações p/ asma, M AI: medicações para alergias em geral, mcg: micrograma, PS: provocação de sintomas, R: rinite, RA: reações adversas, RC: rinite e/ou conjuntivite, RRVSE: risco relativo de visita ao serviço de emergência, SA: sintomas de asma, S AI: sintomas alérgicos em geral, SE: severidade do eczema, S&M: sintomas mais medicações, TBP: teste de broncoprovocação, TC: teste cutâneo, TFR: teste de função respiratória, TPC : teste de provocação conjuntival, TPN: teste de provocação nasal, TS: teste sorológico.

Quanto ao ano de publicação, podemos verificar que o estudo mais antigo utilizado, nesta metanálise, foi o de Novembre et al⁷⁷ publicado em 1991, sendo que até o ano de 2000 (10 anos) tivemos disponibilização de apenas 8 publicações, situação esta que mudou nos anos mais recentes, quando as pesquisas tornaram-se mais freqüentes, possibilitando-nos a obtenção de 14 publicações no período compreendido entre os anos de 2001 até 2005.

Os estudos foram realizados de maneira predominante em países europeus, sendo a maioria na Itália (16 estudos) .

As manifestações da asma foram em geral leves a moderadas; dez estudos abrangeram apenas crianças^{69,73,76,77,78,80,81,87,88,91} e ambos os sexos foram abordados indistintamente nos diversos estudos.

Uma ampla variedade de alérgenos foi administrada: ácaros em oito estudos^{69,70,73,76,77,79,82,87}, pólen em quatorze^{67,68,71,72,75,78,80,81,83,85,86,88,90,91}, mistura de alérgenos em dois^{74,89} e látex em um⁸⁴. Levando-se em conta, na maioria das vezes,

o alérgeno principal, quando sua concentração foi apresentada em microgramas (mcg), a dose cumulativa variou aproximadamente de 12 mcg a 5.500 mcg (média aproximada de 1030 mcg).

Os extratos em geral foram administrados em jejum como gotas sendo conservados sob a língua durante 1 a 3 minutos e, após, deglutidos, entretanto, em um estudo ⁷², a vacina foi cuspidada, após a conservação sob a língua. Em um ensaio ⁸⁵ a administração da vacina iniciou-se através de gotas e depois foi continuada com comprimidos, na fase de manutenção e em outro estudo a administração foi feita através de comprimidos durante todas as fases ⁸².

Em dois estudos ^{68,82} o alérgeno de pólen foi utilizado na forma alergóide monomérica, uma forma onde o alérgeno é modificado, sob condições laboratoriais, com redução de seu potencial alergênico, porém com preservação da capacidade imunogênica, portanto, diminuindo o risco de efeitos adversos.

Um trabalho ⁸⁴ estudou alergia a látex e entre as manifestações clínicas incluía-se um quadro mais grave de asma conjuntamente com rinoconjuntivite, urticária / angioedema e choque anafilático, sendo que neste estudo o autor usou um modo rápido de dessensibilização (quatro dias) com período de manutenção de três meses sendo a avaliação dos resultados do tratamento feita através de provocação cutânea, em mucosa bucal e conjuntival, entretanto neste caso utilizamos o resultado da provocação em mucosa bucal como desfecho para metanálise.

Apesar de em um trabalho ⁷⁸ os pacientes estudados apresentarem apenas rinoconjuntivite sem asma, considerou-se este trabalho, porque um dos desfechos foi o desenvolvimento de asma.

A duração do tratamento variou consideravelmente entre os estudos, de três meses à três anos.

Em três estudos ^{72,73,79} apesar dos autores não apresentarem o DP em relação ao escore de sintomas, seu cálculo foi feito baseado no Cochrane Handbook ²³.

4.3 Qualidade metodológica

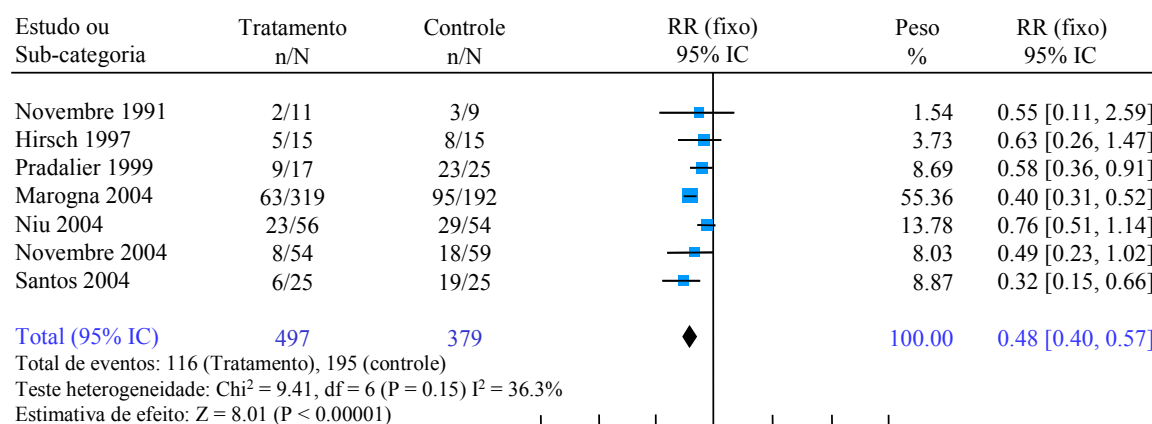
O sigilo de alocação foi claramente adequado (categoria A), em doze ^{69,72,73,77,79,80-83,86,88,91} estudos e não foi descrito em detalhes (categoria B), em treze

estudos^{67,68,70,71,74-76,78,84,85,87,89,90}. O escore de qualidade através do método Jadad foi 5 em doze estudos^{69,72,73,77,79-83,86,88,91}, 4 em quatro estudos^{70,76,85,90}, 3 em sete estudos^{67,68,71,74,78,84,89}, 2 em dois estudos^{75,87}. Dezenove estudos^{67-73,76,77,79-83,85,86,88,90,91}, foram duplo cegos e seis^{74,75,78,84,87,89}, foram estudos controlados abertos.

Melhora da asma de forma global (gráfico 1)

Em 7 estudos^{73,74,76-78,85,87} com 876 pacientes, a melhora da asma foi categorizada em duas únicas possibilidades: 1º) piora ou manutenção do quadro clínico e laboratorial da asma e 2º) melhora do quadro clínico e laboratorial da asma, através da análise conjunta dos seguintes desfechos: sintomas de asma, necessidade de medicação para alívio, teste de função respiratória e provocação brônquica; portanto neste caso utilizou-se de variáveis categóricas. Foi observado uma melhora significativa em favor da ITSL (DR de -0.27, IC 95% -0.33 a -0.21 e RR de 0.48 IC 95% 0.40 a 0.57), sendo o NNT encontrado de 3.70 (IC 95% 3.03 a 4.76). Não houve heterogeneidade significativa entre os estudos ($\text{Chi}^2 = 9.41$, $P = 0.15$, $I^2 = 36.3\%$), apesar da grande diferença entre os parâmetros analisados, talvez porque eles tiveram uma tendência de resposta favorável com magnitude semelhante.

Gráfico 1. Metanálise da melhora global dos parâmetros clínicos e laboratoriais da asma conjuntamente (sintomas da asma, teste de função respiratória, necessidade de medicação para alívio dos sintomas, teste de provocação brônquica) em ensaios placebos-controlados – risco relativo (RR) com 95% IC (intervalo de confiança) para cada estudo e todos estudos combinados (inclusive teste de heterogeneidade).



Legenda:

RR = Risco Relativo

N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

0.001 0.01 0.1 1 10 100 1000

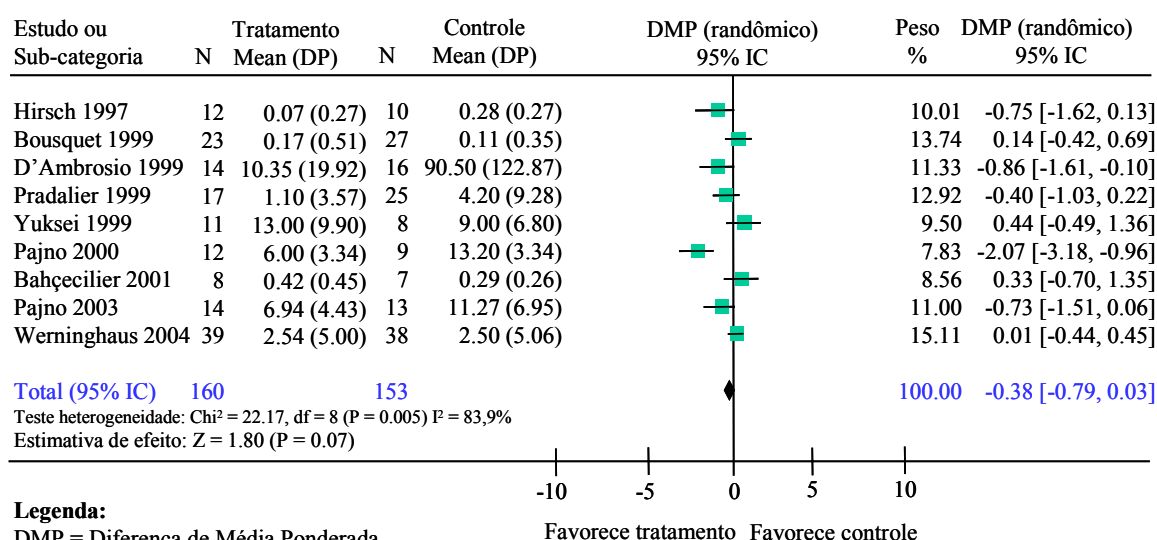
Favorece tratamento Favorece controle

Sintomas de asma (Gráfico 2)

Em nove estudos ^{69,70,73,79,80,85,86,88,91}, nos quais incluíram-se 303 pacientes, os sintomas de asma foram analisados em separado de outros sintomas alérgicos, tais como sintomas de rinite e conjuntivite. Na análise destes sintomas os autores em geral utilizaram escores onde, através de cartões, as manifestações clínicas da asma como: dispnéia, tosse, aperto torácico e sibilos eram pontuadas, e depois calculada a média geral dentro do período analisado; portanto nesta análise utilizou-se de variáveis contínuas.

A diferença da média ponderada (DMP) combinada para o escore de sintomas seguido à ITSL foi -0.38 com 95% IC -0.79 a 0.03. Este intervalo de confiança incluiu o zero, portanto, indicando uma redução não significativa dos sintomas de asma. Houve uma heterogeneidade significativa entre os estudos ($\text{Chi}^2 = 22.17$, $P = 0.005$, $I^2 = 63.9\%$).

Gráfico 2. Metanálise de escore de sintomas da asma de ensaios placebos-controlados de imunoterapia alérgeno específica na asma – diferença da média ponderada (DMP) com 95% IC para cada estudo e todos os estudos combinados (incluso teste de heterogeneidade).



Legenda:

DMP = Diferença de Média Ponderada

DP = Desvio Padrão

N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

Os subgrupos analisados de acordo com a idade (crianças ou adultos), tipo de alérgeno, dosagem cumulativa do alérgeno ou duração do tratamento falharam em identificar resposta significativa favorável ao tratamento.

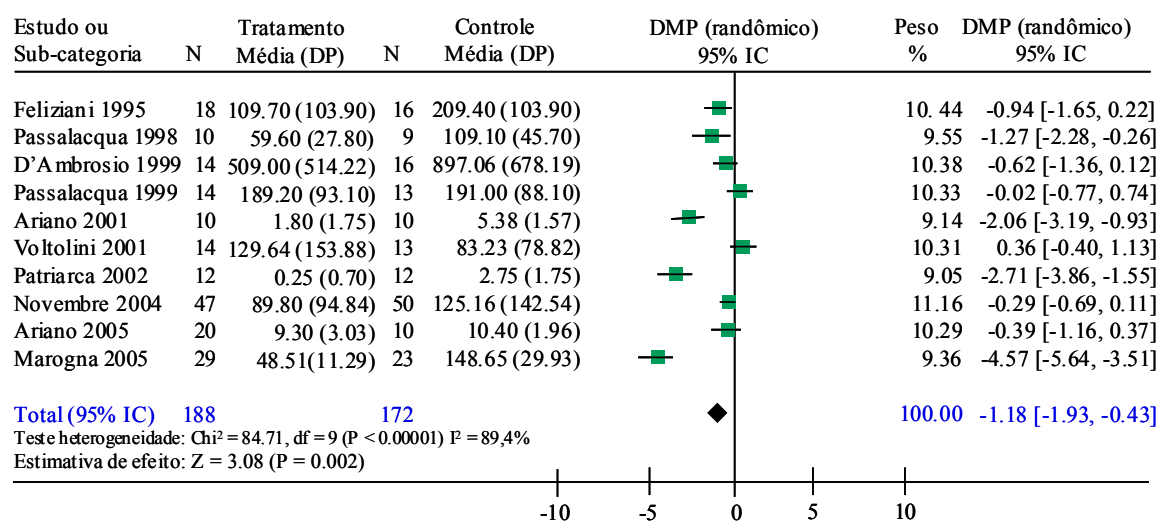
Sintomas alérgicos em geral (gráfico 3)

Na análise dos sintomas de asma em conjunto com outros sintomas alérgicos (rinoconjuntivite e alergia a látex) foram vistos dez estudos^{67,68,72,75,78,82-84,86,90}, os quais incluíram 360 pacientes.

Neste caso, em geral os autores avaliaram as manifestações dos sintomas alérgicos através de preenchimento, pelo paciente ou seus pais, de cartões diários, onde os sintomas alérgicos de: asma (tosse, sibilos, aperto torácico e dispnéia), rinite (espirros, coriza, obstrução nasal e prurido) e conjuntivite (hiperemia ocular e prurido), eram pontuados e depois calculada a média geral para o período determinado.

A DMP combinada seguida à ITSL foi de -1.18 com 95% IC -1.93 a -0.43, que excluiu o zero, portanto, indicando uma redução significativa dos sintomas alérgicos. Houve uma significativa heterogeneidade entre os estudos ($\text{Chi}^2 = 84.71$, $P = 0.00001$, $I^2 = 89.4\%$).

Gráfico 3. Metanálise de escore de sintomas alérgicos em geral de ensaios placebos-controlados de imunoterapia alérgeno específica para asma – DMP com 95% IC para cada estudo e para todos os estudos combinados (incluso teste de heterogeneidade).



Legenda:

DMP = Diferença de Média Ponderada

DP = Desvio Padrão

N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

Favorece tratamento Favorece controle

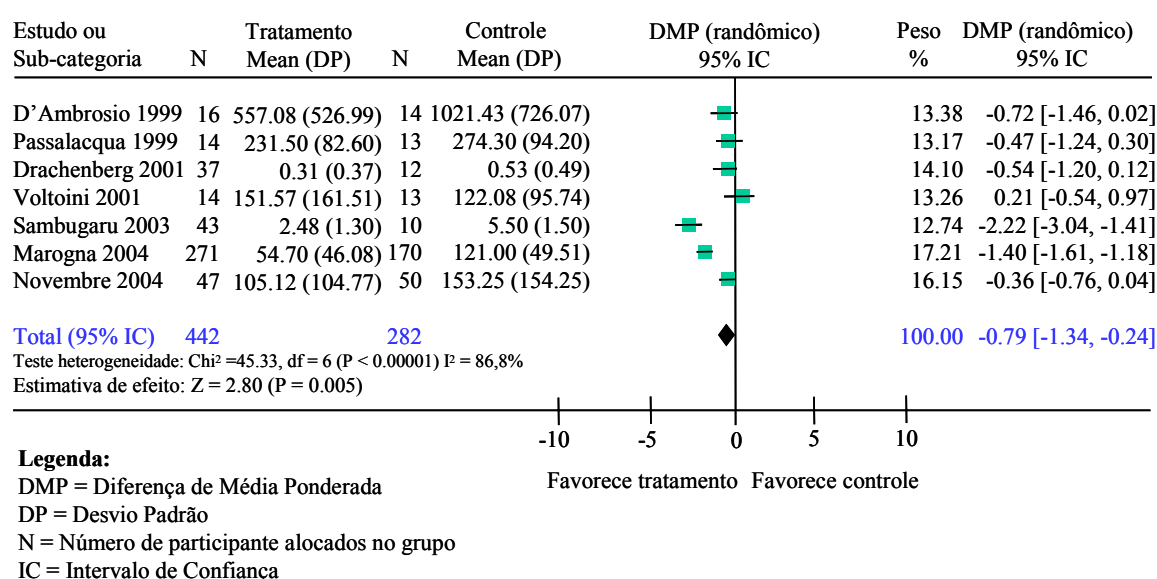
Sintomas mais medicação conjuntamente para alergias em geral (gráfico 4)

O escore composto dos “sintomas” mais “medicação” foi analisado conjuntamente em sete estudos ^{71,74,78,83,86,89,90} com 724 pacientes, entretanto, tal análise foi efetuada para alergias conjuntamente (asma e rinoconjuntivite).

Neste caso, em geral a quantidade de medicações utilizadas, principalmente broncodilatadores e corticóides inalatórios ou sistêmicos para asma, corticóides nasais e anti-histamínicos para rinite e colírios anti-alérgicos para conjuntivite, conjuntamente com as manifestações sintomáticas das diversas alergias, foram anotadas em cartões diários e posteriormente calculada a média de pontos no período analisado.

Este desfecho foi apresentado através de variáveis contínuas; a DMP seguida à ITSL foi -0.79 com 95% IC -1.34 a -0.24 que excluiu o zero portanto significativo. No único estudo ⁷⁰ que analisou os sintomas mais a medicação exclusivamente da asma, a ITSL não foi melhor que o placebo. Houve uma heterogeneidade significativa entre os estudos ($\text{Chi}^2 = 45.33$, $P < 0.00001$, $I^2 = 86.8\%$).

Gráfico 4. Metanálise de escore de sintomas mais quantidade de medicação utilizada para alergias em geral (asma, rinite e conjuntivite) de ensaios placebos-controlados – DMP com 95% IC para cada estudo e todos os estudos combinados (inclusive teste de heterogeneidade).

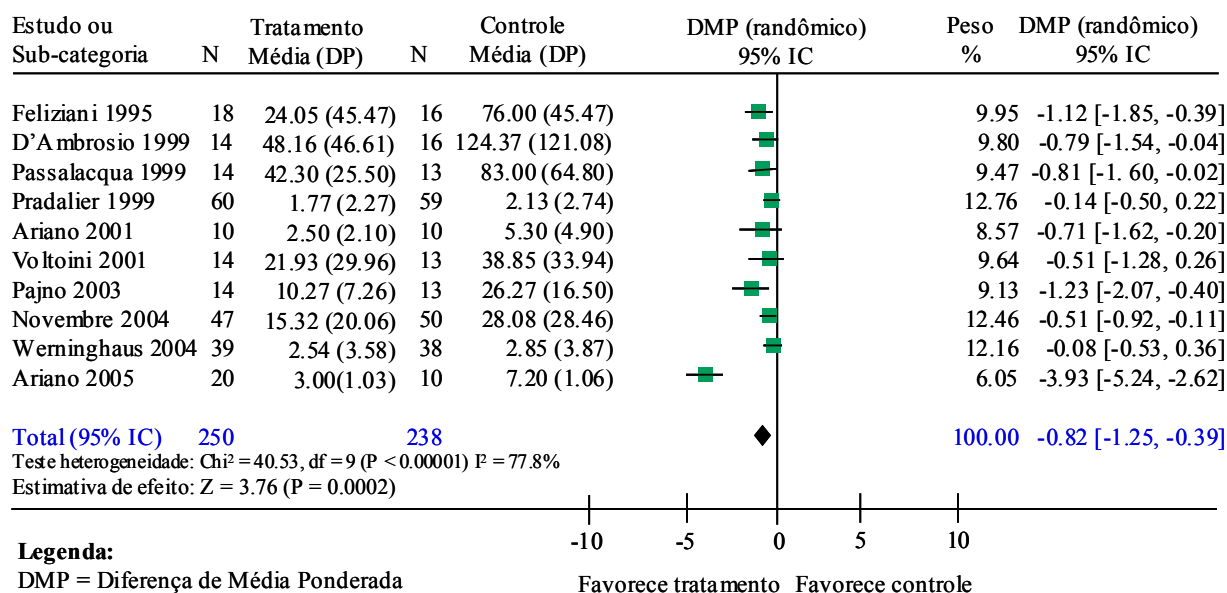


Uso de medicação para alergias em geral (gráfico 5)

Neste caso, a necessidade do uso de medicações para os sintomas alérgicos em geral (asma em conjunto com rinite e conjuntivite) foi avaliada através de escores obtidos por média de valores anotados, na maioria das vezes, diariamente, onde a somatória das principais medicações utilizadas para asma, rinite e conjuntivite (corticóides inalatórios e sistêmicos, broncodilatadores e anti-histamínicos) eram consideradas.

Houve uma significativa redução do uso de medicação para alergias em geral (DMP -0.82 com 95% IC -1.25 a -0.39) quando foram analisados 488 pacientes em dez estudos ^{67,68,72,78,80,83,85,86,88,90}; encontrou-se uma significativa heterogeneidade ($\text{Chi}^2 = 40.53$, $P < 0.00001$, $I^2 = 77.8\%$) nesta análise.

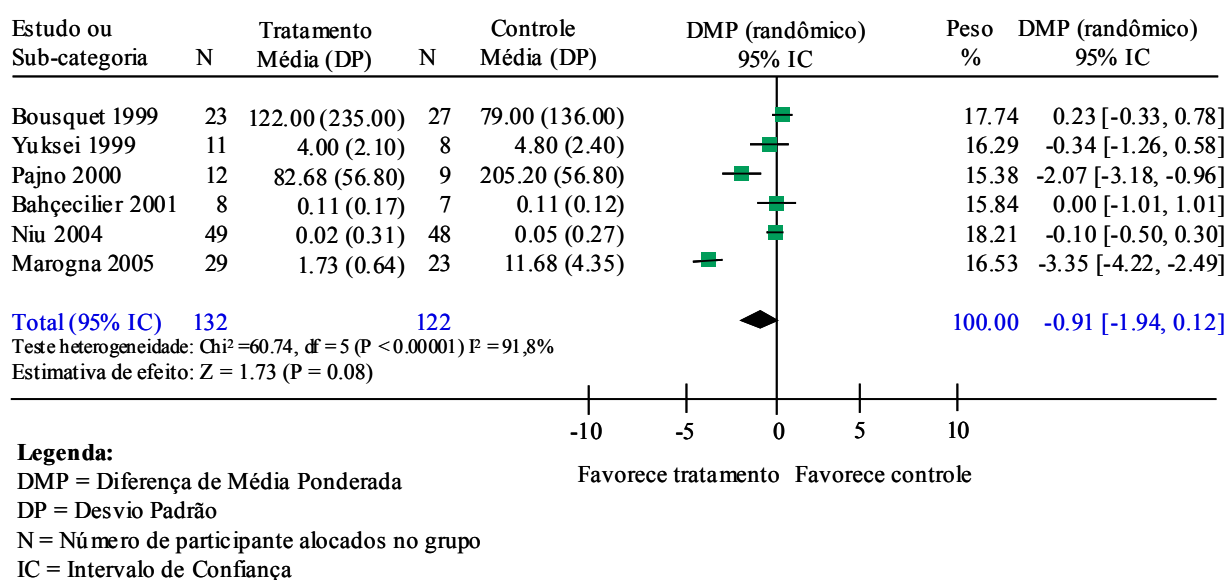
Gráfico 5. Metanálise dos escores de uso de medicações para sintomas alérgicos em geral (asma em conjunto com rinite e conjuntivite) de ensaios placebos-controlados – DMP com 95% IC para cada estudo e todos os estudos combinados (incluso teste de heterogeneidade).



Necessidade de uso de medicações unicamente para asma (gráfico 6)

Não houve uma redução significativa da necessidade de medicação exclusivamente para asma (DMP -0.91 com 95% IC -1.94 a 0.12) quando foram analisados 254 pacientes em seis estudos^{69,70,75,76,79,91} (figura 8); também houve uma significativa heterogeneidade neste caso ($\text{Chi}^2 = 60.74$, $P = 0.00001$, $I^2 = 91.8\%$).

Gráfico 6. Metanálise de escore de uso de medicação unicamente para sintomas da asma de ensaios placebo-controlados – DMP com 95% IC para cada estudo e todos os estudos combinados (incluso teste de heterogeneidade).

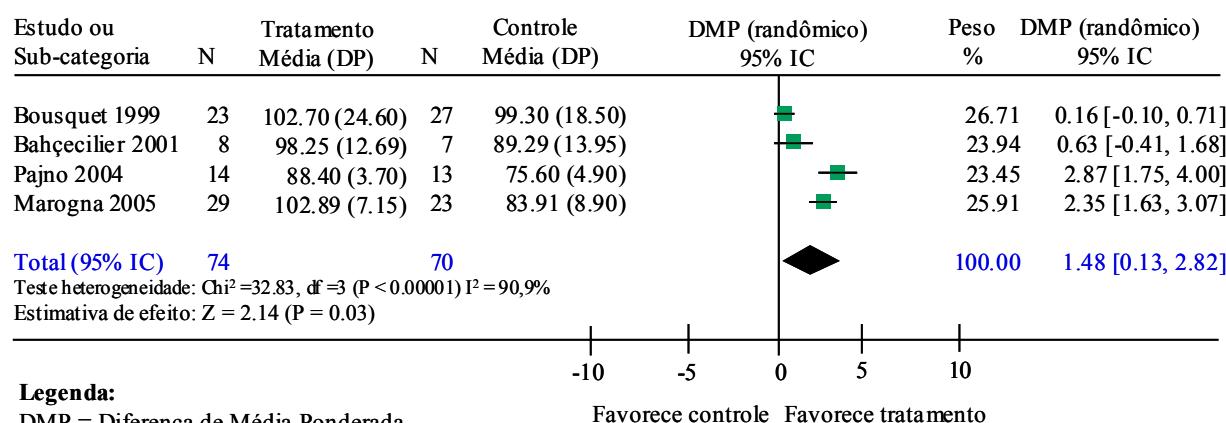


Testes de função respiratória e provocação brônquica

Entre os testes de função respiratória estudados (VEF1, VEF1%, PFE e FEF25-75%), o VEF1% mostrou uma melhora significativa (DMP 1.48, 95% IC 0.13 a 2.82) quando analisados 144 pacientes em 4 estudos^{69,70,75,81} (gráfico 7) e o FEF25-75%, quando analisado em 42 pacientes de 2 estudos^{69,81} (gráfico 8) também mostrou uma melhora significativa (DMP 1.06, 95% IC 0.40 a 1.72), sendo que nestes casos, o valor maior que zero é favorável ao tratamento; nos demais testes de função respiratória, os resultados não foram significativos.

Quanto aos testes de provocação brônquica, os resultados mostraram tendência favorável a ITSL, porém sem significância estatística (DMP 1.28, 95% IC - 0.79 a 3.35).

Gráfico 7. Metanálise do Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1%) de ensaios placebos-controlados de imunoterapia alérgeno específica – diferença da média ponderada (DMP) com 95% IC para cada estudo e todos estudos combinados (incluso teste de heterogeneidade).



Legenda:

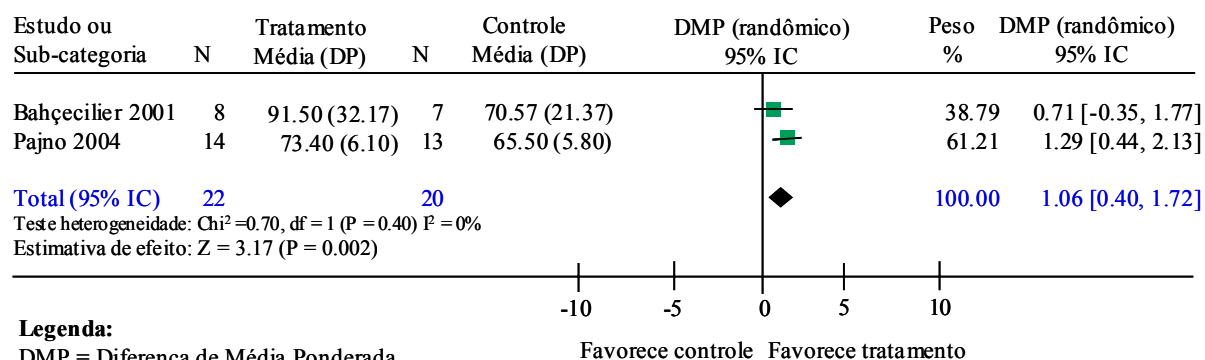
DMP = Diferença de Média Ponderada

DP = Desvio Padrão

N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

Gráfico 8. Metanálise do Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da capacidade vital (FEF25-75%), de ensaios placebos-controlados de imunoterapia alérgeno específica – diferença da média ponderada (DMP) com 95% IC para cada estudo e todos estudos combinados (incluso teste de heterogeneidade).



Legenda:

DMP = Diferença de Média Ponderada

DP = Desvio Padrão

N = Número de participante alocados no grupo

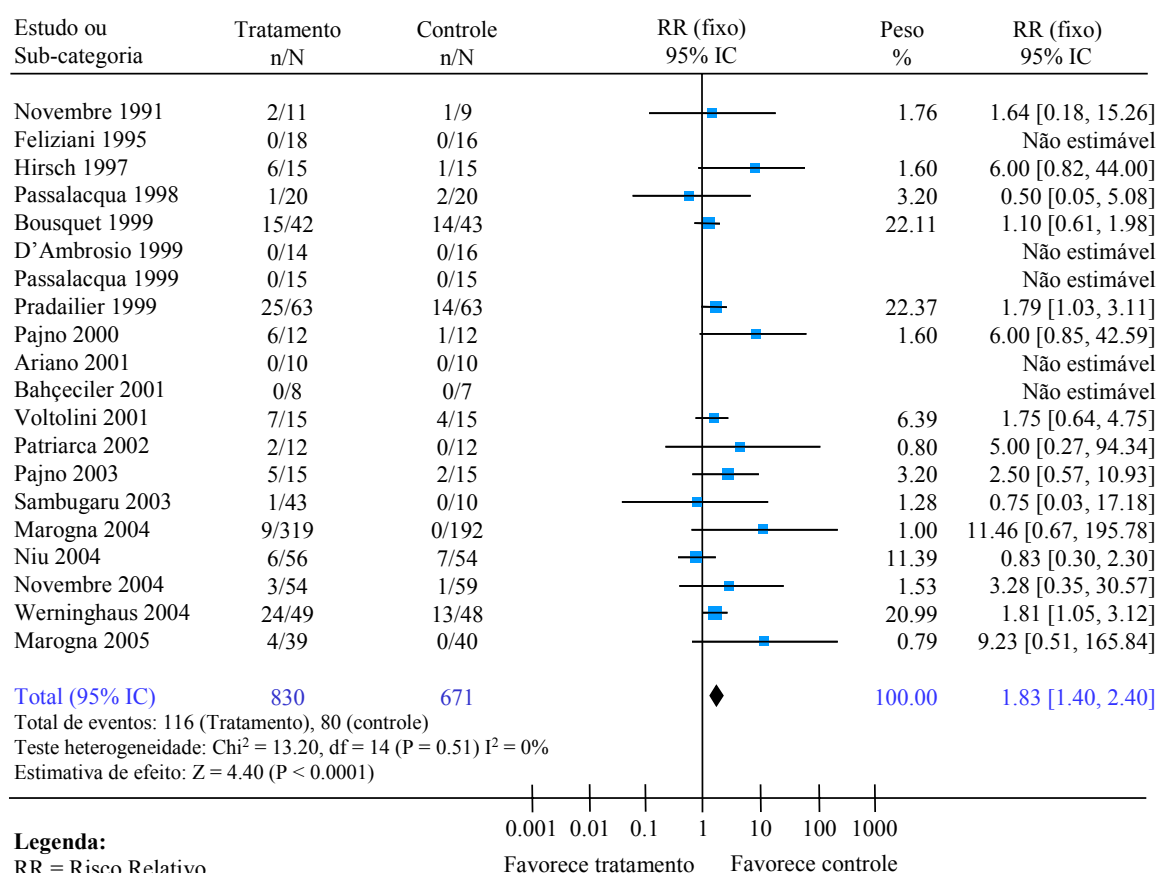
IC = Intervalo de Confiança

Avaliação da segurança da imunoterapia sublingual (gráfico 9)

As reações adversas foram mais freqüentes no grupo que usou a imunoterapia, quando comparado com o grupo placebo, entretanto, nenhuma reação grave foi observada, quando analisados 20 estudos^{67,69,70,72-80,82-86,88-90} e 1501 pacientes; apenas reações leves foram observadas, principalmente reações locais, em geral manifestações bucais, tais como prurido, eritema e edema na cavidade oral, acontecendo, usualmente, em menos de 30 minutos após a vacina, as quais em geral resolviam-se espontaneamente.

Houve um RR de 1.83 (IC 95% 1.40 a 2.40) e DR de 0.07 (IC 95% 0.04 a 0.10), sendo necessário tratar 14.28 (IC 95% 10 a 25) pacientes com ITSL para causar efeito adverso em um paciente (NND).

Gráfico 9. Metanálise do risco de reações adversas de ensaios placebo-controlados – RR com 95% IC para cada estudo e todos os estudos combinados (incluso teste de heterogeneidade)



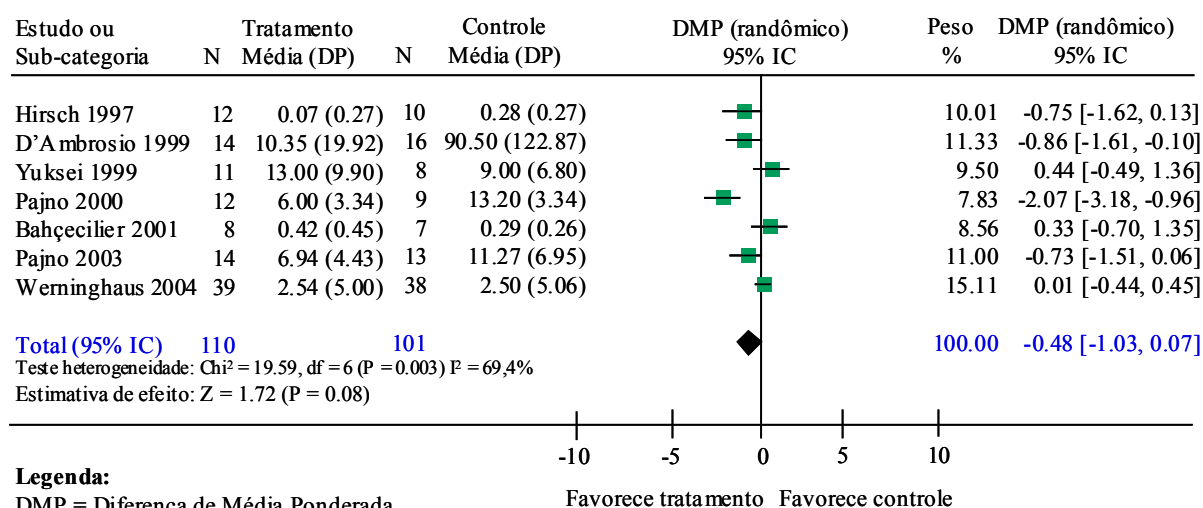
Análise de sensibilidade (gráfico 10)

A análise de sensibilidade foi realizada na avaliação da metanálise, cujo desfecho estudado foi a melhora dos sintomas da asma, através de dados contínuos, quando utilizou-se a DMP (gráfico 2). Foi observado que, exceto dois estudos^{70,85} com escore 4 (de acordo com a escala de Jadad), os outros sete estudos foram classificados em escore 5, portanto, demonstrando que todos os trabalhos utilizados nesta análise foram de boa qualidade.

Também com relação ao sigilo de alocação, apenas dois estudos (os mesmos com escore 4 descritos acima), foram classificados em categoria B (processo de alocação não descrito em detalhes), enquanto todos os outros foram classificados em A; nós pudemos observar que o desfecho foi favorável à ITSL, porém sem significância estatística.

Se nós removermos os dois estudos classificados em 4B e apenas analisarmos os estudos classificados em 5A (gráfico 10), nós obteremos uma DMP: -0.48 com 95% IC: -1.03 a 0.07 ($\text{Chi}^2 = 19.59$, $p = 0.003$ e $I^2 = 69.4\%$), a qual, portanto, não modificou a significância estatística do resultado e também não trouxe repercussão na heterogeneidade da análise. Portanto, acreditamos que a heterogeneidade observada, provavelmente não ocorreu em virtude da qualidade metodológica dos estudos analisados, mas provavelmente, está relacionada às diferenças nos escores utilizados nos estudos.

Gráfico 10. Metanálise de escore de sintomas de asma de ensaios placebos-controlados de imunoterapia alérgeno específica na asma, utilizando-se apenas estudos com classificação 5A, baseada na qualidade metodológica - diferença da média ponderada (DMP) com 95% IC para cada estudo e todos os estudos combinados (inclusive teste de heterogeneidade).

**Legenda:**

DMP = Diferença de Média Ponderada

DP = Desvio Padrão

N = Número de participante alocados no grupo

IC = Intervalo de Confiança

Nesta revisão sistemática sobre imunoterapia sublingual no tratamento da asma alérgica, foram analisados 1706 pacientes, através de 25 ensaios clínicos controlados randomizados, com informações suficientes para inclusão nesta metanálise. De 119 referências identificadas eletronicamente, 65 estudos foram revisados em detalhes. Destes 65 estudos, uma das principais causas de exclusão foi a falta de informações nos dados apresentados pelas publicações, geralmente falta do desvio padrão e também, porque em muitos casos os resultados foram apresentados em colunas e outros gráficos, os quais não puderam ser transformados em números para utilização na metanálise, sendo que, apesar da tentativa de contato com os autores, nem todos responderam às perguntas enviadas.

Em relação à qualidade metodológica dos estudos incluídos, todos os trabalhos foram classificados de acordo com o sigilo de alocação em categoria A ou B e 64% dos estudos classificados em 4 ou 5 através do escore de qualidade de Jadad.

Em relação à eficácia da ITSL na asma, quando analisadas a melhora clínica e laboratorial dos parâmetros da asma por desfechos categóricos (sete estudos com 876 pacientes), mostrou-se que os resultados foram significativamente favoráveis a ITSL, sem heterogeneidade significativa; nesta análise foram estudados todos os desfechos em conjunto (redução dos sintomas da asma, diminuição da necessidade de medicações para asma, melhora dos testes de função respiratória e diminuição da hiper-reatividade brônquica).

Quando foram analisados os sintomas de asma (nove estudos com 303 pacientes) e redução do uso de medicação exclusivamente para asma (seis estudos com 254 pacientes), através da DMP (desfechos contínuos), esta revisão mostrou tendência favorável à ITSL, mas sem significância estatística; entretanto, quando analisados os sintomas de alergias em geral conjuntamente, a redução do uso de medicações para todas alergias em conjunto (asma mais rinoconjuntivite), bem como o escore de sintomas mais medicações para alergias em conjunto, houve uma melhora significativa, favorável à ITSL.

Entre os testes de função respiratória, o FEV1% e o FEF25-75% mostraram melhora significativa.

Uma importante questão verificada nesta revisão é em relação aos efeitos adversos, já que nenhuma reação colateral grave foi observada, quando analisados

20 estudos, com 1501 pacientes, sugerindo que a ITSL é um tratamento seguro, o que reforça o observado na literatura ^{41,64,72,92}.

Em relação a outras revisões abordando a imunoterapia na asma, há uma revisão da Cochrane ¹⁶ que estudou a via subcutânea; esta mostrou que ITSC reduz os sintomas e uso de medicações para asma.

Quando estes desfechos foram aqui analisados, utilizando a ITSL, embora mostrassem uma tendência favorável de resposta ao tratamento, não houve significância estatística; isto talvez poderia ser atribuído ao pequeno número de ensaios clínicos utilizados quando comparado ao número de estudos avaliados na ITSC. Na avaliação dos desfechos contínuos, Abramson e colaboradores ¹⁵ utilizaram 28 estudos (1064 pacientes) em sua metanálise (sobre redução dos sintomas de asma) e 15 estudos (608 pacientes) na metanálise sobre necessidade de medicações. Por outro lado, em nossa metanálise, nós tivemos apenas nove estudos (303 pacientes) e seis estudos (254 pacientes) disponíveis respectivamente, para análise dos mesmos desfechos.

Portanto, se dispuséssemos de um maior número de estudos sobre ITSL, nós poderíamos, talvez, encontrar valores significativos.

Na análise dos sintomas de asma, através de desfechos categóricos, nos quais os sintomas foram reportados, simplesmente, como tendo piorado, melhorado ou inalterado, Abramson observou um RR significativo de 0.51 para deterioração dos sintomas e também um NNT de 4, isto é, seria necessário tratar quatro pacientes com asma para evitar uma piora.

Nós obtivemos um RR significativo de 0.48 para piora da asma (o qual englobou os sintomas de asma) e também um NNT de 3.7; portanto, estes valores são também favoráveis à ITSL e muito próximos aos encontrados por Abramson, quando a ITSC foi analisada. Com relação aos testes de função respiratória, ao contrário de Abramson, que não encontrou valores significativos favoráveis à ITSC, na presente revisão, pudemos verificar resultados favoráveis à ITSL quando o FEV1% e o FEF25-75% foram analisados.

Outra questão a se discutir, em relação à eficácia do tratamento, diz respeito à magnitude do resultado clínico encontrado, pois tão importante quanto identificarmos um resultado estatisticamente favorável, também é a relevância do efeito

terapêutico; isto é, poderíamos, por exemplo, obter uma redução significativa de 10% na necessidade do uso de medicação de controle para os sintomas da asma, sem que isto necessariamente tivesse uma relevância clínica; pensando nestes aspectos, Malling⁹³ propôs o seguinte escalonamento para avaliação da magnitude do efeito terapêutico (tabela 5).

Tabela 5. Magnitude da eficácia clínica para sintomas e medicações na asma.

Magnitude da eficácia	Melhora dos escores dos sintomas e da necessidade de medicações na asma em %
Nenhuma eficácia	< 30%
Baixa eficácia	30 – 44%
Moderada eficácia	45 – 59%
Alta eficácia	≥ 60 %

Baseado nos resultados encontrados neste trabalho, não foi possível analisar este aspecto, portanto, os pesquisadores poderiam, em estudos futuros, transformar os resultados dos diferentes escores utilizados (apresentados através de variáveis contínuas) em resultados categóricos, onde considerariam como resposta favorável ao tratamento, apenas os casos com magnitude de alta eficácia.

Outra consideração interessante a se destacar é o fato do efeito placebo ter sido de aproximadamente 50%, quando tomamos como base os resultados apresentados na metanálise do gráfico 1, através do cálculo do risco absoluto para o grupo controle; mostrando, portanto, um valor acima do descrito por Fletcher et al⁹⁵, o qual descreveu que placebos, quando dados com convicção, melhoram os sintomas intensos e desagradáveis, como dor pós operatória, náuseas ou prurido, em aproximadamente 30% dos pacientes.

Quando o assunto é a via sublingual, existem poucas revisões abordando a ITSL exclusivamente para asma, ainda mais com metanálise. Há uma revisão da Cochrane sobre ITSL¹⁷, entretanto para rinite, mostrando que a ITSL é um tratamento seguro que reduz significativamente os sintomas e o uso de medicação para rinite alérgica. Outra revisão¹⁸, publicada recentemente, abordando a ITSL no

tratamento das alergias respiratórias apenas em crianças, mostrou que a ITSL reduz os sintomas respiratórios alérgicos e a necessidade de medicação.

Há outras revisões sobre ITSL ^{11,19,20,21,22,94}, mas elas abordam asma em conjunto com rinite e ou conjuntivite e nenhuma com metanálise; estas revisões em geral mostraram que a imunoterapia representa uma possível e segura alternativa à ITSC, no tratamento da asma alérgica, com resultados tanto positivos, quanto desapontadores em relação a sua eficácia.

Alguma precaução é requerida na interpretação desta metanálise, por causa da significativa heterogeneidade dos desfechos contínuos entre os estudos, a qual poderia, em parte, ser explicada pela grande variedade dos sistemas de escores utilizados nos estudos.

Uma sugestão é a de que os autores sigam o Consort “guidelines” ⁹⁶ no sentido de conseguir uma melhor uniformidade em relação à qualidade metodológica para futuros estudos.

Também seria interessante a padronização da dose dos alérgenos utilizados, uma vez que, independentemente da unidade usada (índice de reatividade, unidade biológica, etc), a quantidade de cada alérgeno deveria também ser apresentada em microgramas, com dose cumulativa total e de manutenção.

O mecanismo de ação da ITSL ainda não é claro, especialmente em comparação com a imunoterapia injetável (que já é mais bem entendido), entretanto, tem-se demonstrado uma possível diminuição da IgE, aumento da IgG4 e variações no nível da IgG1, além de aumento das células T CD8+ e redução da relação das células T CD4/CD8 ⁶⁶; também a ITSL poderia modular o balanço Ta1/Ta2, inibindo os linfócitos Ta2 ²⁸. Igualmente se verificou a importância das interleucinas: IL 10 e TGF beta e mais recentemente das células Treg que, assim como na imunoterapia parenteral, teriam importância decisiva na modulação da resposta alérgica, entretanto, este assunto ainda necessita de mais estudos ⁹⁷⁻⁹⁸.

7 CONCLUSÕES

Esta revisão possibilitou o mapeamento e a análise da literatura mundial, de maneira sistemática, da eficácia e segurança da imunoterapia sublingual na asma, utilizando-se da melhor metodologia possível⁹⁹.

Quanto à qualidade metodológica, a maioria dos estudos mostrou ser de boa qualidade.

Em relação à eficácia da imunoterapia sublingual na asma, quando foram analisados aspectos clínicos e laboratoriais conjuntamente, através de desfechos categóricos, obtivemos resultados significativamente favoráveis à imunoterapia sublingual.

Quando analisado a melhora dos sintomas da asma e a necessidade do uso de medicações para controle da asma, através de variáveis contínuas, os resultados mostraram tendência favorável à imunoterapia sublingual, entretanto, sem significância estatística.

Quando analisado os sintomas da asma conjuntamente com os sintomas de outras alergias (rinite e conjuntivite) pudemos observar uma melhora significativa a favor da imunoterapia sublingual, assim como em relação à necessidade de uso de medicações para asma em conjunto com a rinite e conjuntivite; verificamos o mesmo, também, quando se estudou o escore da somatória "sintomas de alergias conjuntamente (asma com rinoconjuntivite)" mais "necessidade de medicações para alergias conjuntamente".

Em relação aos testes de função respiratória, observamos resposta significativamente favorável à imunoterapia sublingual, quando analisados o Volume Expiratório Forçado no 1º segundo (VEF1%) e o Fluxo Expiratório Forçado entre 25% e 75% da capacidade vital (FEF25-75%).

Os dados analisados através de variáveis contínuas mostraram alto grau de heterogeneidade, provavelmente decorrente da não uniformidade dos escores utilizados, pelos diferentes autores, na aferição dos principais desfechos de interesse (sintomas da asma e necessidade do uso de medicações para controle da asma).

Quanto à segurança, comprovamos o que já é descrito na literatura, ou seja, que a imunoterapia sublingual é uma forma segura de tratamento e que apesar de

mostrar uma frequência maior de efeitos adversos, em relação ao placebo, os mesmos, em geral, são caracterizados por reações locais, leves e autolimitadas.

6.1 Implicações para prática

Em relação às implicações para a prática clínica, apesar das evidências encontradas não serem muito fortes, esta metanálise sugere que a imunoterapia sublingual pode ser benéfica para o tratamento da asma, pois reduz de forma significativa as manifestações da asma, quando todos os parâmetros foram analisados em conjunto, através de variáveis categóricas (sintomas de asma, testes de função respiratória, necessidade de medicação de alívio, e hiper reatividade pulmonar); também observamos resposta favorável significativa dos testes de função respiratória VEF1% e FEF25-75%; entretanto, como não demonstrou-se, de maneira significativa, a melhora dos sintomas da asma e a diminuição da necessidade do uso de medicações para asma, quando estes desfechos foram analisados através de variáveis contínuas, concluímos que são necessários mais estudos, de boa qualidade, para se ter a certeza deste benefício.

Uma importante consideração para a prática clínica é a sua segurança, desde que a imunoterapia sublingual não mostrou efeitos adversos importantes, portanto podendo ser prescrita com alternativa à imunoterapia subcutânea.

6.2 Implicações para a pesquisa

Em relação às implicações para a pesquisa, uma vez que sua eficácia é ainda objeto de discussão, são necessários mais ensaios clínicos controlados randomizados com qualidade; também importante, a padronização dos escores utilizados nas análises dos principais desfechos, isto é, sintomas e necessidade de medicações.

Uma proposta interessante, para um futuro ensaio clínico, seria definir um estudo com uma amostragem ideal; neste caso teríamos uma grande dificuldade na escolha do escore a ser utilizado, visto que eles variaram de acordo com cada autor.

Uma possível solução para este problema seria aplicarmos os conceitos de Malling ⁹³ para magnitude da eficácia terapêutica (tabela 5), de forma que, independentemente do escore utilizado, só seriam considerados resultados favoráveis à imunoterapia sublingual aqueles casos cuja mudança no escore fosse acima de uma determinada magnitude de eficácia (vide discussão); com isto também deixaríamos de utilizar variáveis contínuas (escores), transformando os resultados em desfechos categóricos (simplesmente melhora ou piora da asma), diminuindo assim a possibilidade de heterogeneidade.

Outro fato relevante a se considerar num futuro ensaio clínico, é o elevado índice do efeito placebo no grupo controle que, de acordo com esta revisão, foi de 50%; este fato é importante porque, na elaboração de um futuro ensaio clínico, não adiantaria estipularmos um resultado favorável esperado para a imunoterapia sublingual no grupo tratado, por exemplo, de apenas 60%, pois, na prática, teríamos um resultado muito próximo do placebo; então a porcentagem ideal para se estimar um resultado substancialmente favorável no grupo tratado poderia ser algo em torno de 80%, valor aproximado ao risco absoluto de melhora com a imunoterapia sublingual, visto nesta revisão, que foi de 77%, calculado através da análise dos dados mostrados no gráfico 1.

Levando em consideração os aspectos acima levantados (efeito placebo e a relevância do efeito terapêutico), e aceitando apenas resultados cuja magnitude seja de alta eficácia, poderíamos utilizando-se a fórmula seguinte ¹⁰⁰ (quadro 4), obter um valor mínimo de tamanho da amostra (n) para um futuro estudo.

Quadro 4. Fórmula para cálculo do tamanho da amostra ¹⁰⁰

$$n = \frac{\left[z_{\alpha} \sqrt{2P_0Q_0} + w_{\beta} \sqrt{P_A Q_A + P_B Q_B} \right]^2}{(P_A - P_B)^2}$$

Legenda:

n = número de pacientes para cada grupo (placebo e controle)

P_A = 0.5 (proporção, supostamente verdadeira de melhora com o placebo)

P_B = 0.8 (proporção, supostamente esperada de melhora com a imunoterapia sublingual)

$$P_0 = (P_A + P_B) / 2$$

$$Q_A = 1 - P_A$$

$$Q_B = 1 - P_B$$

$$Q_0 = 1 - P_0$$

$Z_\alpha = 1.96$ (valor correspondente ao nível de significância desejado, que traduz o grau de confiança do estudo, que neste caso foi de 95%)

$W_\beta = 1.28$ (valor correspondente ao poder do teste utilizado, que neste caso foi de 90%)

Aplicaríamos no cálculo a esperada previsão de que 50% das pessoas melhorem no grupo controle (efeito placebo) e a suposta expectativa de que pelo menos 80% dos indivíduos tratados com a imunoterapia sublingual tenham resposta favorável ao tratamento; também consideraríamos o erro α de 0.05 (grau de confiança do teste igual a 95%), e o erro β de 0.1 (poder estatístico do teste de 90%); então teríamos:

$$n = \frac{\left[1.96 \sqrt{2 \times 0.65 \times 0.35} + 1.28 \sqrt{(0.5 \times 0.5) + (0.8 \times 0.2)} \right]^2}{(0.5 - 0.8)^2}$$

$$n = 49.8$$

Portanto, aplicando os critérios acima estipulados, poderíamos realizar um estudo com 50 indivíduos no grupo controle e 50 no grupo tratado para, com um ótimo grau de confiança, podermos avaliar a eficácia da imunoterapia sublingual na asma; neste caso, os resultados favoráveis ou não (variáveis dicotômicas) dos desfechos analisados para cada paciente seriam muito confiáveis, pois trariam embutidos em si a magnitude da eficácia terapêutica independentemente do escore utilizado para aferição dos desfechos de interesse.

Nas pesquisas futuras, seriam importantes as análises sobre a duração do tratamento, bem como sobre a quantificação exata da concentração do alérgeno utilizado (também em microgramas), com apresentação da dose cumulativa total e da dose de manutenção.

Acreditamos também que futuros trabalhos serão necessárias para melhor definir a dosagem ideal do alérgeno, a duração mínima necessária de

tratamento, a identificação de possíveis subgrupos de pacientes susceptíveis a responderem melhor à vacina, a análise da relação custo / benefício do tratamento, assim como o nível de aderência ao tratamento.

Anexo 1

Características dos estudos excluídos:

ESTUDO	RAZÃO DA EXCLUSÃO
Bufe et al, 2004 ²⁷	Escore dos sintomas de asma apresentados apenas em gráficos
Ippoliti et al, 2003 ²⁸	Não apresentou o DP
Mauro et al, 2004 ²⁹	Dados incompletos para análise (publicado apenas o resumo do artigo)
Melaranci et al, 2004 ³⁰	Dados incompletos para análise (publicado apenas o resumo do artigo)
Mungan et al, 1996 ³¹	Dados incompletos para análise (publicado apenas o resumo do artigo)
Mungan et al, 1999 ³²	Não apresentou o DP
Orefice et al, 2004 ³³	Dados incompletos para análise (publicado apenas o resumo do artigo)
D'Ambrósio et al, 1996 ³⁴	Resultados apresentados apenas em gráficos
Tari et al, 1990 ³⁵	Resultados apresentados apenas em gráficos
Vourdas et al, 1998 ³⁶	Resultados apresentados apenas em gráficos
André et al, 2000 ³⁷	Estudo de revisão sobre segurança da imunoterapia sublingual
Arena et al, 2003 ³⁸	Ensaio clínico controlado não randomizado
Bahçeciler et al, 2005 ³⁹	Ensaio clínico controlado não randomizado
Di Rienzo et al, 2003 ⁴⁰	Ensaio clínico controlado não randomizado
Di Rienzo et al, 2005 ⁴¹	Estudo não controlado prospectivo observacional sobre segurança da imunoterapia sublingual em crianças
Feliziani et al, 1993 ⁴²	Ensaio clínico controlado não randomizado
Gozalo et al, 1997 ⁴³	Ensaio clínico controlado não randomizado
Lombardi et al, 2001 ⁴⁴	Ensaio clínico controlado não randomizado
Marogna et al, 2003 ⁴⁵	Ensaio clínico controlado não randomizado
Mitsch et al, 1996 ⁴⁶	Ensaio clínico controlado não randomizado
Pajno et al, 2005 ⁴⁷	Editorial
Sanchez Palácios et al, 2001 ⁴⁸	Ensaio clínico controlado não randomizado
Rakoski et al, 2001 ⁴⁹	Estudo de revisão sobre aspectos gerais da imunoterapia sublingual
Silvestri et al, 2002 ⁵⁰	Ensaio clínico não controlado
Wüthrich et al, 2003 ⁵¹	Ensaio clínico não randomizado e também com desfechos apresentados apenas em gráficos
André et al, 2003 ⁵²	Avaliado apenas rinite e conjuntivite
Bowen et al, 2004 ⁵³	Avaliado apenas rinite e conjuntivite
Clavel et al, 1998 ⁵⁴	Avaliado apenas rinite e conjuntivite
Horak et al, 1998 ⁵⁵	Avaliado apenas rinite e conjuntivite
Hordijk et al, 1998 ⁵⁶	Avaliado apenas rinite e conjuntivite
Sabbah et al, 1994 ⁵⁷	Avaliado apenas rinite e conjuntivite
Scheinmann et al, 2002 ⁵⁸	Coletânea envolvendo três artigos, apresentados em simpósio, que abordaram rinite e conjuntivite
Vervloet et al, 2002 ⁵⁹	Avaliado apenas rinite e conjuntivite
Cirla et al, 2003 ⁶⁰	Estudo clínico comparando a imunoterapia subcutânea isolada com a associação de imunoterapia subcutânea mais imunoterapia sublingual
Crimi et al, 1991 ⁶¹	Avaliada a imunoterapia inalatória
Quirino et al, 1996 ⁶²	Comparado a imunoterapia sublingual com a subcutânea
TePas et al, 2004 ⁶³	Avaliada a imunoterapia oral deglutida com antígeno encapsulado
Almagro et al, 1995 ⁶⁴	Estudo de farmacovigilância
Grosclaude et al, 2002 ⁶⁵	Aderência e segurança avaliados em pacientes com rinite e conjuntivite através de diferentes dosagens de imunoterapia sublingual
Tari et al, 1994 ⁶⁶	Avaliado apenas desfechos laboratoriais imunológicos

Anexo 2

Parecer do Comitê de Ética Médica:



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 23 de setembro de 2005.
CEP 1149/05

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) ZAMIR CALAMITA
Co-Investigadores: Alvaro Nagib Atallah
Disciplina/Departamento: Medicina de Urgência/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: Recursos Próprios.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Eficácia da imunoterapia sublingual na asma: revisão sistemática de ensaios clínicos randomizados".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: estudo de revisão de literatura- metanálise.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: sem contato com pacientes.

OBJETIVOS: Avaliar a eficácia da imunoterapia sublingual no tratamento da asma - revisão bibliográfica - metanálise.

RESUMO: Será realizado uma busca bibliográfica identificando todos os ensaios clínicos randomizados duplo cego sobre a eficácia do tratamento da asma com imunoterapia sublingual através de busca na internet nos seguintes bancos de dados : PubMed, Biblioteca Cochrane, EMBASE e LILACS com posterior solicitação dos artigos de interesse através da BIREME, com posterior análise e utilização dos trabalhos que preencherem os critérios de inclusão na revisão sistemática.

FUNDAMENTOS E RACIONAL: desenvolvimento ou aprimoramento de terapêutica não medicamentosa.

MATERIAL E MÉTODO: descritos os instrumentos de coletas de dados.

TCLE: não se aplica.

DETALHAMENTO FINANCEIRO: sem financiamento externo R\$ 12000,00.

CRONOGRAMA: 24 meses.

OBJETIVO ACADÊMICO: doutorado.

ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 18/9/2006 e 13/9/2007.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

Anexo 3

Carta de aceite para publicação na revista Allergy:

Decision Letter

From: jean.bousquet@wanadoo.fr
To: calamita@unimedmarilia.com.br, zamca@ig.com.br
Cc: david.christie@edn.blackwellpublishing.com
Subject: Allergy - Manuscript ALL-2006-00329.R1
Body: @@date to be populated upon sending@@

Dear Dr. Calamita,

Thank you for submitting manuscript "Efficacy of sublingual immunotherapy in asthma: systematic review of randomized clinical trials "MSALL-2006-00329.R1" to Allergy, the European Journal of Allergy and Clinical Immunology.

Your paper is now considered to be suitable for publication in Allergy, European Journal of Allergy and Clinical Immunology and has been sent to the publishers.

You will receive the proofs in due course which you should correct and return within 48 hours. Once again, thank you for submitting your paper.

With kind regards,

Yours sincerely,

Jean Bousquet, M.D.
Professor
Editor-in-Chief
Allergy

Caution : very important

Please, fill in and send back as soon as possible to David Christie:
David.Christie@edn.blackwellpublishing.com, the Copyright Form available on the Manuscript Central website (you simply need to click on "Instructions and Forms" in the upper right hand corner of your screen).

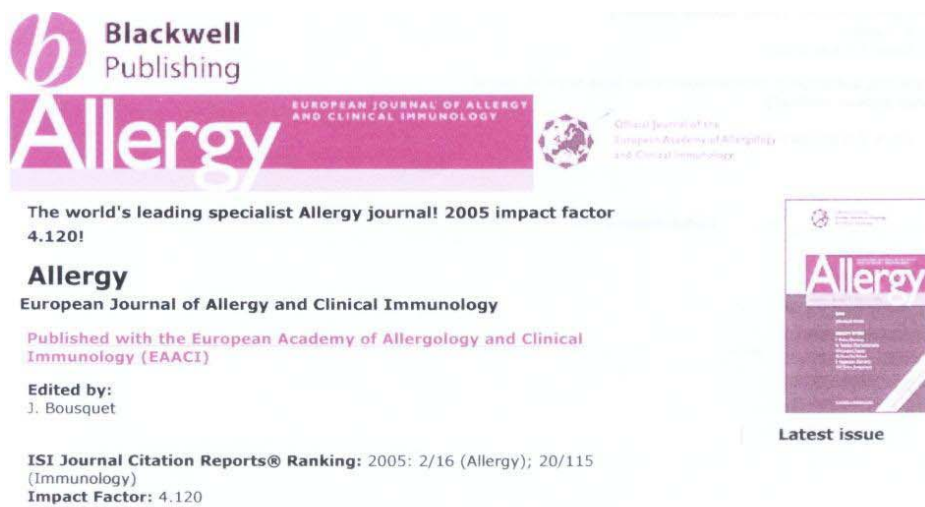
Date Sent: 15-Jun-2006

 Close Window

//mc.manuscriptcentral.com/allergy?NEXT_PAGE=VIEW_DECISION_LETTER... 24/6

Anexo 4

Página inicial do site da revista Allergy (onde o trabalho foi publicado):



Blackwell Publishing

Allergy EUROPEAN JOURNAL OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY

Official Journal of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology

The world's leading specialist Allergy journal! 2005 impact factor 4.120!

Allergy
European Journal of Allergy and Clinical Immunology

Published with the European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)

Edited by:
J. Bousquet

ISI Journal Citation Reports® Ranking: 2005: 2/16 (Allergy); 20/115 (Immunology)
Impact Factor: 4.120

Latest issue

Allergy promotes and maintains contact between basic and clinically applied allergology and immunology. An international journal with contributors and readers worldwide, *Allergy* publishes top quality articles - including original research in the field and reviews of selected subjects of interest to the allergologist and immunologist - and comments on topical aspects contemporary methodology. The editorial comments evaluate practical clinical implications of recent original research, and *Allergy* also includes selected abstracts from other periodicals in related disciplines. Letters to the Editor or short communications secure rapid publication of important results, and we regularly introduce new sections and activities.

News and Announcements

- Official journal of the **European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI)**
- Submit online at: <http://mc.manuscriptcentral.com/allergy>
- **Online Early:** view articles online before print publication
- FREE in print and online to **EAACI members**
- FREE online content: Editorials, Review Articles and Position Papers available **FREE online**

Highlights

Top 5 Most Accessed Articles in 2006 (January-February 2006):

1. **Environmental exposures, genetic predisposition and allergic diseases: one size never fits all (Free access online!)**
A. Semic-Jusufagic, A. Simpson, A. Custovic
Volume 61; Issue 4 (April 2006)
2. **Pollen-food syndromes associated with weed pollinosis: an update from the molecular point of view (Free access online!)**
M. Egger, S. Mutschlechner, N. Wopfner, G. Gadermaier, P. Briza, F. Ferreira
Volume 61; Issue 4 (April 2006)
3. **Regulatory T cells: which role in the pathogenesis and treatment of allergic disorders? (Free access online!)**
S. Romagnani
Volume 61; Issue 1 (January 2006)

<http://www.blackwellpublishing.com/journal.asp?ref=0105-4538>

Anexo 5

Formulário para coleta de dados:

IMUNOTERAPIA SUBLINGUAL NA ASMA

Formulário para coleta de dados dos estudos

ID - Identificação do estudo: (autor/ano) _____

Título do estudo resumido : _____

Autores: _____

Revista: _____ Vol: _____ () ano _____

MÉTODOS: _____

Sigilo de alocação: A: adequado; B: indeterminado; C: inadequado; D: não utilizado

Avaliação da qualidade (Jadad): ___ Duplo cego: sim() não() Estudo incluído: sim() não()

Razão da exclusão, caso haja: _____

PARTICIPANTES : _____

Nº de pacientes total: ___ tratados: ___ controles: ___ Total de perdas: ___ (___%)

adultos() crianças () ambos () Especificar: _____ Sexo: H___, M___

Tipo de doença abordada: asma apenas() asma e ou rinite e ou conjuntivite()

Classificação da asma: _____

INTERVENÇÕES: _____

Duração do ensaio: _____ Duração do tratamento: _____

Tipo de alérgeno: _____ Quantidade do alérgeno: _____

Tempo de espera sublingual: _____ Deglutido após() Não deglutido após()

Unidades do alérgeno: _____ Dose cumulativa: _____

DESFECHOS:

1- () Sintomas da asma

Especificar: _____

2- () Necessidade de medicações

Especificar: _____

3- () Função pulmonar

Especificar: () Pico de fluxo expiratório(PF)

() Volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1)

() Capacidade vital forçada (CVF)

() FEV1/CVC

() FEF25-75

4- () Hiperreatividade brônquica

() inespecífica

() específica: _____

5- () Parâmetros laboratoriais: IgE (), IgE específica(), IgG(), IgG4(), Outros(): _____

6- () Testes cutâneos: _____

7- () Efeitos colaterais: _____

Testes estatísticos utilizados: _____

Variáveis Estudadas:

Variáveis dicotômicas

Variável	Tempo ()	Grupo da vacina		Grupo controle	
		Observados	total	observados	total

Variáveis contínuas

Variável	Tempo ()	Grupo da vacina			Grupo controle		
		N	média	DP	N	média	DP

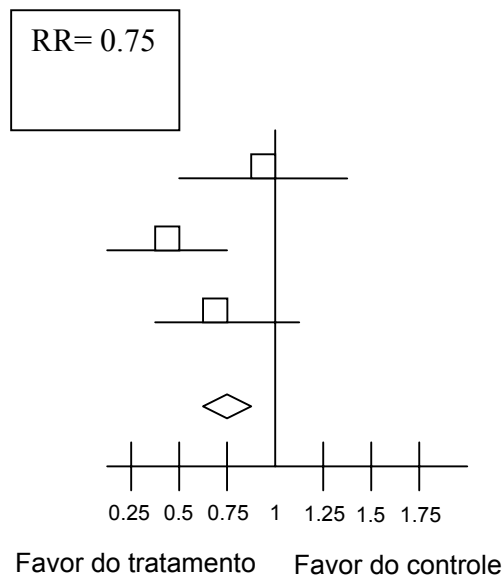
NOTA DE QUALIDADE: _____

SIGILO DE ALOCAÇÃO: _____

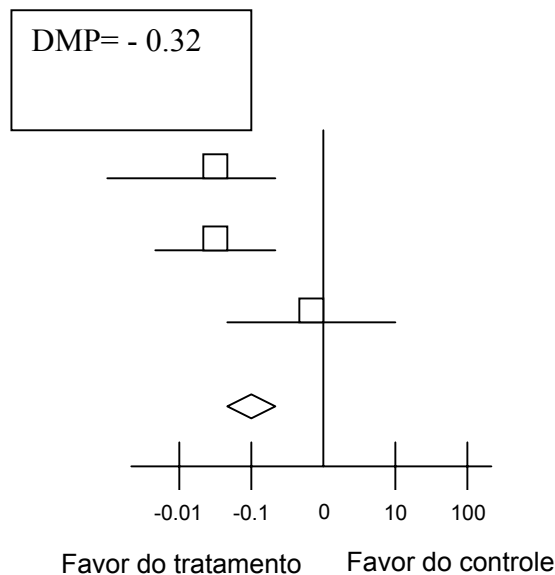
Anexo 6

Como Interpretar um Gráfico de Metanálise ¹:

a-) Variáveis categóricas:



b-) Variáveis contínuas:



As figuras a e b são exemplos fictícios dos gráficos resultantes de revisão sistemática, que é a maneira mais prática de apresentar e interpretar uma metanálise. Cada linha horizontal acima da base, representa o intervalo de confiança de um ensaio clínico que passou pelos critérios de seleção de uma revisão específica. Intervalo de confiança é o intervalo no qual as proporções de eventos seriam verificadas em 95% das vezes se o mesmo estudo fosse repetido 100 vezes.

A linha horizontal, na base do gráfico, representa o efeito do tratamento e é dividida por uma linha vertical que marca o efeito nulo. Esse efeito nulo teria o valor de um (figura a) para variáveis categóricas, podendo ser apresentadas com a utilização do risco relativo (RR) ou do odds ratio (OR); portanto se esse valor for igual a 1 significa que não houve diferença de resultados entre o grupo tratado e o grupo controle, sendo que, à esquerda do 1 estão os resultados favoráveis ao tratamento (apresentaram redução do risco) e a direita os resultados em que, o tratamento trouxe piora ao grupo tratado (o grupo placebo apresentou melhores resultados que o grupo controle).

O mesmo raciocínio se aplica quando se utilizam variáveis contínuas (figura b), entretanto, os resultados neste caso deverão ser apresentados através da Diferença da Média Ponderada (DMP) ou Diferença da Média de Peso, sendo que, o

efeito nulo será igual à zero, com resultados favoráveis apresentando valores menores que zero, e resultados desfavoráveis valores maiores que zero.

O resultado final do efeito que representa a somatória dos resultados individuais de cada estudo analisado é representado graficamente pelo losango (também chamado de diamante), cuja localização em relação à linha horizontal nos dará o resultado final da metanálise.

1. Atallah AN. Revisão sistemática da literatura médica e metanálise: a melhor forma de evidência para tomada de decisão em saúde e a maneira mais rápida de atualização terapêutica. *Diagn Tratamento*. 1997;2(2):12-5.
 2. The International Study of Asthma and Allergy in Childhood (ISAAC). Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of asthma symptoms. *Eur Respir J*. 1998;12(4):315-35.
 3. Fritscher CC, Solé D, Rosário N. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 2002;28 Suppl 1:S1-28.
 4. Global Initiative for Asthma - GINA. Workshop report, global strategy for asthma management and prevention: guidelines [monograph on the Internet]. Ontário; 2005. Available from: <http://www.ginasthma.org>. Accessed November, 2005.
 5. Malling H-J, Weeke B, ed. Position paper: immunotherapy. *Allergy*. 1993;48 Suppl 14:7-35.
 6. Bousquet J, Lockey RF, Malling H-J. WHO Position Paper Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy*. 1998;53 Suppl 44:1-42.
 7. Malling H-J, Abreu-Nogueira J, Alvarez-Cuesta E, Björkstén B, Bousquet J, Caillot D, et al. Position Paper Local immunotherapy. *Allergy*. 1998;53(10):933-44.
 8. Noon L, Cantab BC. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet*. 1911;1:1572-3.
 9. Akdis CA, Blaser K. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy*. 2000;55(6):522-30.
-

-
10. Bellinghausen I, Knop J, Saloga J, Role of interleukin 10 – producing T cells in specific (allergen) immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org.* 2000;12(1):20-5.
 11. Malling H-J. Alergen immunotherapy efficacy in rhinitis and asthma. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org.* 2004;16(3):92-5.
 12. Jutel M, Akdis M, Blaser K, Akdis CA. Mechanisms of allergen specific immunotherapy: T-cell tolerance and more. *Allergy.* 2006;61(7):796-807.
 13. Douglass J, O’Hehir R. Specific allergen immunotherapy: time for alternatives? [editorial]. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(1):1-3.
 14. Committee of Safety of Medicine. CSM update: desensitizing vaccines. *BMJ.* 1986;293(11):948.
 15. Scadding GK, Brostoff J. Low dose sublingual therapy in patients with allergic rhinitis due to house dust mite. *Clin Allergy.* 1986;16(5):483-91.
 16. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Allergen immunotherapy for asthma (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 2.* 2005. Oxford : Update software.
 17. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis (Cochrane review). In: *The Cochrane Library, Issue 1.* 2005. Oxford: Update software.
 18. Olaguibel JM, Álvarez Puebla MJ. Efficacy of sublingual allergen vaccination for respiratory allergy in children: conclusions from one meta-analysis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2005;15(1):9-16.
 19. Passalacqua G, Guerra L, Pasquali M, Lombardi C, Canonica GW. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(1):3-12.
-

-
20. Passalacqua G, Lombardi C, Canonica GW. Sublingual immunotherapy: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(1):31-6.
 21. Passalacqua G, Guerra L, Fummagali F, Compalati E, Canônica GW. An update on sublingual immunotherapy. *Allergy Clin Immunol Int J World Allergy Org*. 2005;17(5):181-85.
 22. Sopo SM, Macchiaiolo M, Zorzi G, Tripodi S. Sublingual immunotherapy in asthma and rhinoconjunctivitis; systematic review of paediatric literature. *Arch Dis Child*. 2004;89(7):620-624.
 23. Higgins JPT, Green S, ed. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions 4.2.4* [monograph on the Internet]. Oxford: The Cochrane Colaboration, Update March, 2005. Available from: <http://www.cochrane.org/resources/handbook/handbook.pdf>. Accessed April, 2005.
 24. Pereira MG. Aferição dos eventos. In: Pereira MG. *Epidemiologia: teoria e prática*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1995.
 25. Jadad AR, Moore RA, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ, et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials*. 1996;17(1):1-12.
 26. Lini A, Runyau A, Andersen V. *RevMan 4.2* [Software on Internet]. Copenhagen: The Nordic Cochrane Centre; 2004. Available from: <http://www.cochrane.org/software/revman.htm>. Accessed April, 2005.
 27. Bufe A, Ziegler-Kirbach E, Stoeckmann P, Heidemann P, Gehlhar K, Holand-Letz T et al. Efficacy of sublingual swallow immunotherapy in children with severe grass pollen allergic symptoms: a double-blind placebo-controlled study. *Allergy*. 2004;59(5):498-504.
-

-
28. Ippoliti F, De Santis W, Volterrani A, Lenti L, Canitano N, Lucarelli S, et al. Immunomodulation during sublingual therapy in allergic children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2003;14(3):216-21.
 29. Mauro M, Russello M, Incorvaia C, D'Ingianna E, Gazzola G. Efficacy and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy in birch pollinosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2 Suppl 1): S108.
 30. Melaranci C, Matteoli MC. Efficacy of allergoid sublingual immunotherapy in children with asthma and/or allergic rhinoconjunctivitis: comparisson study with drugs. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 113(2 Suppl 1):S111.
 31. Mungan D, Misirligil Z, Demirel YS, Gürbüz L. Efficacy of sublingual immunotherapy (SLIT) in mite sensitive patients with allergic rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Eur Respir J Suppl.* 1996;9Suppl 23:210S.
 32. Mungan D, Misirligil Z, Gürbüz L. Comparison of the efficacy of subcutaneous and sublingual immunotherapy in mite-sensitive patients with rhinitis and asthma: a placebo controlled study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999; 82(5):485-90.
 33. Orefice U. Efficacy of allergoid sublingual immunotherapy in patients with allergic bronchial asthma to house dust mite. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113(2 Suppl 1): S111.
 34. Purello-D'Ambrosio F, Ricciardi L, Isola S, Savi E, Parmiani S, Puccinelli P, et al. Rush sublingual immunotherapy in Parietaria allergic patients. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1996;24(4):146-51.
 35. Tari MG, Mancino M, Monti G,. Efficacy of sublingual immunotherapy in patients with rhinitis and asthma due to house dust mite: a double-blind study. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1990;18(5):277-84.
-

-
36. Vourdas D, Syrigou E, Potamianou P, Carat F, Batard T, André C, et al. Double-blind, placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with standardized olive pollen extract in pediatric patients with allergic rhinoconjunctivitis and mild asthma due to olive pollen sensitization. *Allergy*. 1998;53(7):662-72.
 37. André C, Vatrinet C, Galvain S, Carat F, Sicard H. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children and adults. *Int Arch Allergy Immunol*. 2000;121(3):229-34.
 38. Arena A, Barbatano E, Gammeri E, Bruno M, Riva G. Specific immunotherapy of allergic diseases: a three years perspective observational study. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2003;16(3):277-82.
 39. Bahçeciler NN, Arikan C, Taylor A, Akdis M, Blaser K, Barlan IB, et al. Impact of sublingual immunotherapy on specific antibody levels in asthmatic children allergic to house dust mite. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;136(3):287-94.
 40. Di Rienzo V, Marcucci F, Puccinelli P, Parmiani S, Frati F, Sensi L et al. Long-lasting effect of sublingual immunotherapy in children with asthma due to house dust mite: a 10-year prospective study. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(2):206-10.
 41. Di Rienzo V, Minelli M, Musarra A, Sambugaro R, Pecora S, Canonica WG, et al. Post-marketing survey on the safety of sublingual immunotherapy in children below the age of 5 years. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):560-4.
 42. Feliziani V, Marfisi RM, Parmiani S. Rush immunotherapy with sublingual administration of grass allergen extract. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1993; 21(5):173-8.
 43. Gozalo F, Martin S, Rico P, Álvarez E, Cortes C. Clinical efficacy and tolerance of two year *Lolium perenne* sublingual immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1997;25(5):219-27.
-

-
44. Lombardi C, Gargioni S, Venturi S, Zoccali P, Canonica GW, Passalacqua G. Controlled study of preseasonal immunotherapy with grass pollen extract in tablets: effect on bronchial hyperreactivity. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11(1):41-5.
 45. Marogna M, Massolo A. Sublingual immunotherapy in the context of a clinical practice improvement program in the allergological setting: results of a long term observational study. *Allerg Immunol (Paris)*. 2003;35(4):133-40.
 46. Mitsch A, Drachenberg KJ. Positive ergebnisse einer ersten multizentrischen untersuchung: spezifische immuntherapie sublingual applizierbar. *TW Pädiatr*. 1996; 9(11-12):628-31.
 47. Pajno GB. Allergen immunotherapy in early childhood: between Scylla and Charybdis! *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):551-3.
 48. Sanchez Palacios A, Schamann F, Garcia JA. Inmunoterapia sublingual com extracto de epitélio de gato: experiência personal. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001;29(2):60-5.
 49. Rakoski J, Wessner D. A short assessment of sublingual immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2001;126(3):185-7.
 50. Silvestri M, Spallarossa D, Battistini E, Sabatini F, Pecora S, Parmiani S, et al. Changes in inflammatory and clinical parameters and in bronchial hyperreactivity in asthmatic children sensitized to house dust mites following sublingual immunotherapy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12(1):52-9.
 51. Wüthrich B, Bucher Ch, Jörg W, Bircher A, Eng P, Schneider Y, et al. Double-blind, placebo-controlled study with sublingual immunotherapy in children with seasonal allergic rhinitis to grass pollen. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2003;13(3):145-8.
-

-
52. André C, Perrin-Fayolle M, Grosclaude M, Couturier P, Basset D, Cornillon J, et al. A double-blind placebo-controlled evaluation of sublingual immunotherapy with a standardized ragweed extract in patients with seasonal rhinitis: evidence for a dose-response relationship. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;131(2):111-8.
 53. Bowen T, Greenbaum J, Charbonneau Y, Hebert J, Filderman R, Sussman G, et al. Canadian trial of sublingual swallow immunotherapy for ragweed rhinoconjunctivitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(5):425-30.
 54. Clavel R, Bousquet J, André C. Clinical efficacy of sublingual swallow immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial of a standardized five-grass-pollen extract in rhinitis. *Allergy*. 1998; 53(5):493-8.
 55. Horak F, Stübner P, Berger UE, Marks B, Toth J, Jäger S. Immunotherapy with sublingual birch pollen extract: a short-term double-blind placebo study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8(3):165-71.
 56. Hordijk GJ, Antvelink JB, Luwema RA. Sublingual immunotherapy with a standardized grass pollen extract; a double-blind placebo-controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1998;26(5):234-40.
 57. Sabbah A, Hassoun S, Le Sellin J, André C, Sicard H. A double-blind, placebo-controlled trial by the sublingual route of immunotherapy with a standardized grass pollen extract. *Allergy*. 1994;49(5):309-13.
 58. Scheinmann P, Pres. Symposium Satellite Stallergènes – DHS, 11 janvier 2002: Du protocole thérapeutique à la démonstration clinique: les atouts de la voie sublinguale. *Allerg et Immunol (Paris)*. 2002;34(2):60-2.
 59. Vervloet D, Bimbaum J, Laurent P, Hugues B, Fardeau MF, Massabie-Bouchat YP, et al. Safety and clinical efficacy of rush sublingual cypress immunotherapy: preliminary results. *Allergy*. 2002;57 Suppl 70:70.
-

-
60. Cirila AM, Cirila PE, Parmiani S, Pecora S. A pré-seasonal birch/hazel sublingual immunotherapy can improve the outcome of grass pollen injective treatment in bisensitized individuals: a case-referent, two-year controlled study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2003;31(1):31-43.
 61. Crimi E, Voltolini S, Troise C, Gianiorio P, Crimi P, Brusasco V, et al. Local immunotherapy with *Dermatophagoides* extract in asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 1991;87(3):721-8.
 62. Quirino T, Iemoli E, Siciliani E, Parmiani S, Milazzo F. Sublingual versus injective immunotherapy in grass pollen allergic patients: a double blind (double dummy) study. *Clin Exp Allergy*. 1996;26(1):1253-61.
 63. TePas EC, Hoyte EG, McIntere JJ, Umetsu DT. Clinical efficacy of microencapsulated timothy grass pollen extract in grass-allergic individuals. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;92(1):25-31.
 64. Almagro E, Asensio O, Bartolomé JM, Bosque M, de la Hoz B, Dolz I, et al. Estudio multicéntrico de farmacovigilancia de inmunoterapia sublingual en pacientes alérgicos. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1995;23(4):153-9.
 65. Grosclaude M, Bouillot P, Alt R, Leynadier F, Scheinmann P, Rufin P, et al. Safety of various dosage regimens during induction of sublingual immunotherapy: a preliminary study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2002;129(3):248-53.
 66. Tari MG, Mancino M, Madonna F, Buzzoni L, Parmiani S. Immunologic evaluation of 24 month course of sublingual immunotherapy. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1994;22(5):209-16.
 67. Ariano R, Spadolini I, Panzani RC. Efficacy of sublingual specific immunotherapy in *Cupressaceae* allergy using an extract of *Cupressus arizonica*: a double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001;29(6):238-44.
-

-
68. Ariano R, Panzani RC, Mistrello G. Efficacy of sublingual coseasonal immunotherapy with a monomeric allergoid in Cupressaceae pollen allergy: preliminary data. *Allerg Immunol (Paris)*. 2005;37(3):103-8.
 69. Bahçeciler NN, Isik U, Barlan IB, Basaran MM. Efficacy of sublingual immunotherapy in children with asthma and rhinitis: a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatr Pulmonol*. 2001;32(1):49-55.
 70. Bousquet J, Scheinmann P, Guinépain MT, Perrin-Fayolle M, Sauvaget J, Tonnel AB, et al. Sublingual-swallow immunotherapy (SLIT) in patients with asthma due to house-dust mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy* 1999;54(3):249-60.
 71. Drachenberg KJ, Pfeiffer P, Urban E. Sublinguale immuntherapie: ergebnisse einer randomisierten doppelblinden plazebokontrollierten multicenterstudie mit einem standardisierten birken- and gräser-/roggenpollenextrakt. *Allergologie*. 2001;24(11):525-34.
 72. Feliziani V, Lattuada G, Parmiani S, Dall'Aglio PP. Safety and efficacy of sublingual rush immunotherapy with grass allergen extracts: a double blind study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 1995;23(5):224-30.
 73. Hirsch T, Sähn M, Leupold W. Double-blind placebo-controlled study of sublingual immunotherapy with house dust mite extract (D.pt.) in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 1997;8(2):21-7.
 74. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real-life: clinical efficacy and more. *Allergy*. 2004;59(11):1205-10.
 75. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Clinical, functional, and immunologic effects of sublingual immunotherapy in birch pollinosis: a 3-year randomized controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(6):1184-8.
-

-
76. Niu C, Wang J, Huang J, Lue K, Chen W. Efficacy and safety of sublingual immunotherapy with high dose house dust mite extract in asthmatic children: a multicenter randomized double-blind, and placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004; 113(2 Suppl 1):S108.
 77. Novembre E, Marano E, Bernardini R, Caria M, Dini L, Vierucci A. Studio controllato sull'immunoterapia per via sublinguale nel trattamento dell'asma allergico del bambino. *Riv Ital Pediatr (IJP)*. 1991;17:75-8.
 78. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(4):851-7.
 79. Pajno GB, Morabito L, Barberio G, Parmiani S. Clinical and immunologic effects of long-term sublingual immunotherapy in asthmatic children sensitized to mites: a double-blind, placebo-controlled study. *Allergy*. 2000;55(9):842-9.
 80. Pajno GB, Vita D, Parmiani S, Caminiti L, La Gruta S, Barberio G. Impact of sublingual immunotherapy on seasonal asthma and skin reactivity in children allergic to *Parietaria* pollen treated with inhaled fluticasone propionate. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(12):1641-7.
 81. Pajno GB, Passalacqua G, Vita D, Caminiti L, Parmiani S, Barberio G. Sublingual immunotherapy abrogates seasonal bronchial hyperresponsiveness in children with *Parietaria*-induced respiratory allergy: a randomized controlled trial. *Allergy*. 2004; 59(8): 883-7.
 82. Passalacqua G, Albano M, Fregonese L, Riccio A, Pronzato C, Mela GS, et al. Randomised controlled trial of local allergoid immunotherapy on allergic inflammation in mite-induced rhinoconjunctivitis. *Lancet*. 1998;351(9103):629-32.
-

-
83. Passalacqua G, Albano M, Riccio A, Fregonese L, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Clinical and immunologic effects of a rush sublingual immunotherapy to *Parietaria* species: a double blind, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(5):964-8.
 84. Patriarca G, Nucera E, Pollastrini E, Roncallo C, Buonomo A, Bartolozzi F, et al. Sublingual desensitization: a new approach to látex allergy problem. *Anesth Analg.* 2002; 95(4):956-60.
 85. Pradalier A, Basset D, Claudel A, Couturier P, Wessel F, Galvain S, et al. Sublingual swallow immunotherapy (SLIT) with a standardized five-grass-pollen extract (drops and sublingual tablets) versus placebo in seasonal rhinitis. *Allergy.* 1999;54(8):819-28.
 86. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Isola S, La Motta N, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Sublingual immunotherapy: a double-blind, placebo-controlled trial with *Parietaria judaica* extract standardized in mass units in patients with rhinoconjunctivitis, asthma, or both. *Allergy.* 1999;54(9):968-73.
 87. Rodriguez Santos O. Inmunoterapia sublingual con extracto alergenico de *Dermatophagoides pteronissinus* en ninos com asma. *Rev Alerg Mex.* 2004;51(5):177-80.
 88. Rolinck-Werninghaus C, Wolf H, Liebke C, Baars JC, Lange J, Kopp MV, et al. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled multi-centre study on the efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in children with seasonal allergic rhinoconjunctivitis to grass pollen. *Allergy.* 2004;59(12):1285-93.
 89. Sambugaro R, Puccinelli P, Burastero SE, Di Rienzo V. The efficacy of sublingual immunotherapy for respiratory allergy is not affected by different dosage regimens in the induction phase. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2003;31(6):329-37.
-

-
90. Voltolini S, Modena P, Minale P, Bignardi D, Troise C, Puccinelli P, et al. Sublingual immunotherapy in tree pollen allergy: double-blind, placebo-controlled study with a biologically standardised extract of three pollens (alder, birch and hazel) administered by a rush schedule. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001;2(4):103-10.
 91. Yuksel H, Tanac R, Gousseinov A, Demir E. Sublingual immunotherapy and influence on urinary leukotrienes in seasonal pediatric allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1999;9(5):305-13.
 92. Di Rienzo V, Pagani A, Parmiani S, Passalacqua G, Canonica GW. Post-marketing surveillance study on the safety of sublingual immunotherapy in pediatric patients. *Allergy*. 1999;54(10):1110-3.
 93. Malling H-J. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy*. 1998;53(5):461-72.
 94. Wessner D, Rakoski G, Ring J. Efficacy of sublingual immunotherapy in grass pollen allergy. *Chem Immunol Allergy*. 2003;82:53-61.
 95. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 1996.
 96. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Alkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomised controlled trials: the CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276(8):637-9.
 97. Akdis CA, Barlan IB, Bahceciler N, Akdis M. Immunological mechanisms of sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(Suppl 81):11-4.
 98. Moingeon P, Batard T, Fadel R, Frati F, Sieber J, Van Overtvelt L. Immune mechanisms of allergen-specific sublingual immunotherapy. *Allergy*. 2006;61(2):151-65.
-

99. Jadad AR, Moher M, Browman GP, Booker L, Sigouin C, Fuentes M et al. Systematic reviews and meta-analyses on treatment of asthma: critical evaluation. *BMJ*. 2000;320(26):537-40.

 100. Callegari-Jacques SM. *Bioestatística: princípios e aplicações*. Porto Alegre: Artmed; 2003.
-

Abstract

Context: Although sublingual immunotherapy has officially been accepted as a viable alternative for asthma treatment, it is still a matter for discussion. **Objective:** To evaluate the clinical efficacy and safety of sublingual immunotherapy (SLIT) in asthma through a systematic review with meta-analysis. **Data Sources:** MEDLINE (1966-2005), EMBASE (1974-2005), LILACS (1982-2005) and the Cochrane Library were searched in any language using the terms: 1- asthma or wheez*; 2- (immunother* or hyposen* or desen*) and (sublingual); 3- #1 and #2. **Study Selection:** Randomized controlled clinical trials on SLIT in asthma treatment for adults and children were selected. From 119 citations, 25 studies with 1706 patients were included in this meta-analysis. **Data Extraction:** Two authors independently screened the titles and abstracts of each citation. For each report, quality scores were assigned and data were extracted in relation to the outcomes analyzed: asthmatic symptoms, use of asthma medications, lung function and bronchial provocation. **Data analysis:** According to the Jadad quality method, 64% of the studies were assigned scores of 4 or 5. Immunotherapy was seen to significantly reduce asthma severity when parameters compositions were all analyzed by categorical outcomes (relative risk: 0.48; 95% confidence interval: 0.40 to 0.57). When continuous outcomes were analyzed using standardized mean differences, there was improvement in only some outcomes. However, there was significant heterogeneity in most cases, explained in part by the wide variety of scoring systems used. No severe reactions were observed. **Conclusions:** Even though the evidence found was not very strong, this meta-analysis suggests that SLIT is beneficial for asthma treatment. Moreover, it is a safe alternative to the subcutaneous route. More randomized controlled clinical trials with standardization of symptom scores and medications are needed in order to contribute further to this subject.

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)