

Imunoterapia com ácaros

Mite immunotherapy

Data de receção / Received in: 27/01/2015

Data de aceitação / Accepted for publication in: 16/03/2015

Rev Port Imunoalergologia 2015; 23 (2): 79-87

Manuel Branco Ferreira

Centro Hospitalar Lisboa Norte, Hospital de Santa Maria
Faculdade de Medicina, Universidade de Lisboa

RESUMO

A causa mais frequente de doença alérgica respiratória em Portugal é a alergia a ácaros. Neste artigo apresenta-se uma revisão sobre alguns dos aspectos fundamentais da imunoterapia com alérgenos de ácaros, tratamento etiológico central da doença alérgica causada por estes agentes. É revisto o conhecimento do papel dos ácaros nas doenças alérgicas através dos tempos, as indicações sobre quando iniciar ou terminar esta terapêutica, bem como alguns dos dados recentes sobre a sua eficácia, segurança e adesão.

Palavras-chave: Alergia, ácaros, eficácia imunoterapia, segurança.

ABSTRACT

In Portugal, mites are the most frequent causative agent of respiratory allergic diseases. In this paper we present a review on some of the fundamental aspects of immunotherapy with mite allergen, an aetiologic treatment for the allergic diseases caused by these agents. We briefly review how the mites started to be regarded as the main allergen in Portugal and in many other countries, the indication as to when to start or end immunotherapy with mite extracts and some recent data on adhesion, efficacy and safety of this form of therapy.

Key-words: Allergy, efficacy, immunotherapy, mites, safety.

INTRODUÇÃO

Em 1897, Trouessart descreve e classifica os ácaros da espécie *Dermatophagoides pteronyssinus*, os quais, na década de 1960, são reconhecidos como os componentes mais relevantes do designado “pó da casa”¹⁻³, que tinha já sido incriminado como causa de doença alérgica na década de 1920, entre outros por Kern, Cooke e van Leeuwen, embora sem identificação concreta dos agentes causadores nele contidos⁴. Quando a identificação laboratorial da IgE específica se tornou possível, várias experiências de neutralização/inibição em doentes alérgicos demonstraram que mais de 80% das IgE séricas que reagiam com a mistura alérgica do pó da casa eram na realidade dirigidas contra extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus*. A maioria das IgE séricas restantes eram específicas para alérgenos de gato ou cão⁴. Tanto em estudos que datam do início da Imunoalergologia em Portugal⁵, como em estudos mais recentes realizados na Unidade de Imunoalergologia do Hospital de Santa Maria, os ácaros do pó

são claramente os alérgenos mais frequentemente encontrados em indivíduos alérgicos em geral, bem como nos doentes alérgicos em geral e nos doentes com asma ou rinite⁶⁻⁹ dados consonantes com outros estudos internacionais¹⁰. Esta etiologia alérgica é seguramente a mais importante no nosso país, onde as características climáticas e das habitações de algumas regiões favorecem a existência de níveis acarianos elevados, demonstráveis tanto nas casas como nos colchões¹¹. A alergia aos ácaros é também a alergia mais prevalente noutros países da Europa, tendo os ácaros do pó doméstico já sido encontrados em lares de todo o mundo, muito embora existam grandes diferenças quantitativas em diferentes locais e em diferentes estações, sublinhando-se a enorme influência das condições do interior das casas (nomeadamente temperatura e humidade) no crescimento e proliferação acarianas¹².

Na alergia respiratória por hipersensibilidade aos ácaros, a exposição a partículas alérgicas é praticamente diária e ocorre desde o nascimento, tendo os doentes uma estimulação alérgica persistente que origina fenó-

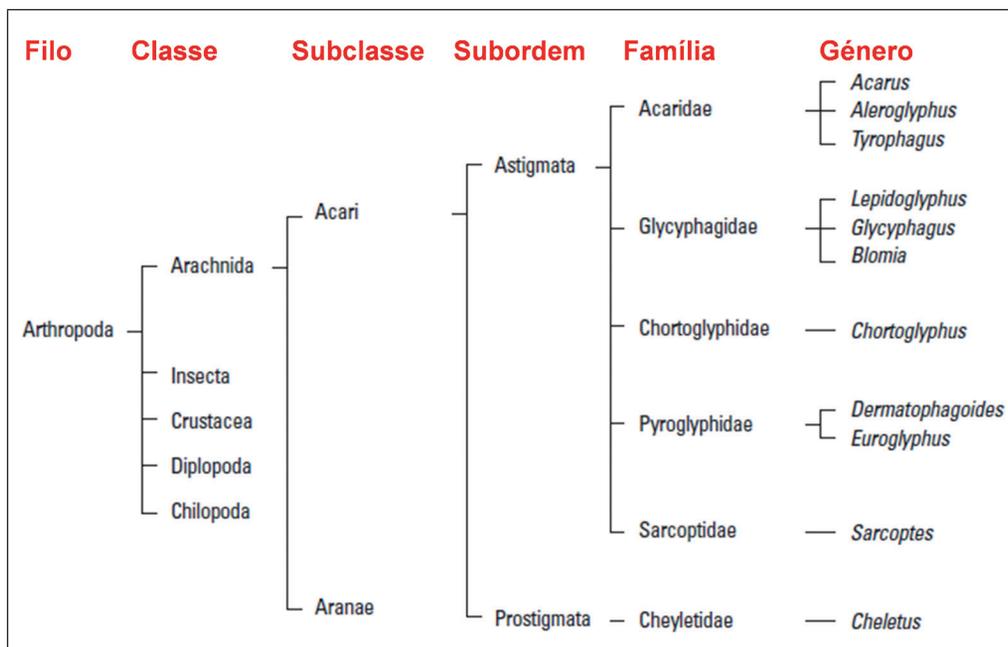


Figura 1. Classificação taxonómica dos ácaros mais relevantes em patologia humana

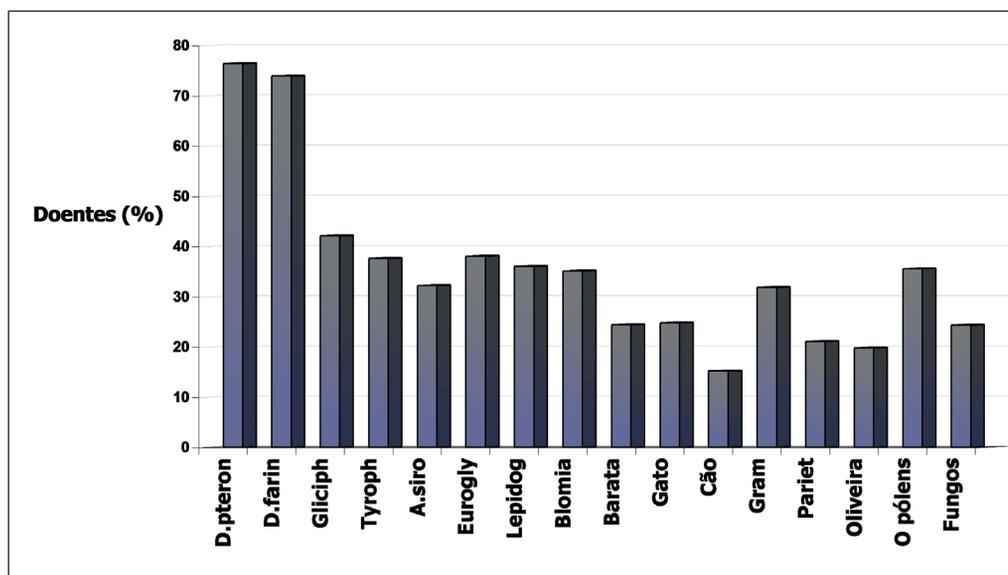
menos de inflamação crónica, aos quais se sobrepõem picos de agudização sintomáticos. A hipersensibilidade aos ácaros representa um fator de risco importante e consistente para o desenvolvimento de doença respiratória, particularmente asma¹³⁻¹⁴ ou rinite alérgica¹⁵.

Em termos taxonómicos, os ácaros são artrópodes que podem ser agrupados em diversas famílias¹⁶, estando as mais relevantes indicadas na Figura 1. Como fontes alergénicas, os da família *Pyroglyphidae* são os mais relevantes em termos mundiais e também no nosso país.

ALERGÉNIOS RELEVANTES

Em Portugal, para além dos ácaros do género *Dermatophagoides*, são também frequentes as sensibilizações a outros géneros de ácaros. A Figura 2 mostra a distribuição de sensibilizações encontradas numa série com doentes adultos com alergia respiratória no nosso país referenciados à nossa consulta de Imunoalergologia.

No entanto, as sensibilizações podem refletir apenas a presença de reatividade cruzada e não uma verdadeira sensibilização. Para tentar compreender as exposições acarianas mais relevantes no nosso país, em 2011 foram publicados os resultados do trabalho de campo de investigação sobre a distribuição das diferentes espécies de ácaros nos domicílios de doentes com alergia respiratória residentes em diferentes regiões e distritos (mapa acarológico de Portugal¹⁷). Nesse trabalho foi encontrada uma grande diversidade de espécies acarianas ao longo do país. A espécie mais prevalente foi o *D. pteronyssinus*, com uma expressão muito superior à do *D. farinae*, o que representa uma diferença relativamente ao que se encontra na análise das sensibilizações e que sublinha uma vez mais a diferença entre verdadeiras sensibilizações e reatividade cruzada. O estudo demonstrou também que uma grande parte da população portuguesa tem exposição a outros géneros alergénicos de ácaros que se supunha serem menos expressivos, como *Lepidoglyphus* (que nalguns distritos ocupa a segunda posição em termos de



Legenda: D. pteron – *Dermatophagoides pteronyssinus*; D. farin – *Dermatophagoides farinae*; Gliciph – *Glycyphagus domesticus*; Tyroph – *Tyrophagus putrescentiae*; A. siro – *Acarus siro*; Eurogly – *Euroglyphus maynei*; Lepidog – *Lepidoglyphus destructor*; Gram – Gramíneas; Pariet – *Parietaria judaica*; O pólen – outros pólenes

Figura 2. Frequência de sensibilização a aeroalergénios em doentes da consulta de Imunoalergologia do HSM/CHLN

exposição), *Glycyphagus* e *Euroglyphus*. Outros géneros menos identificados foram o *Tyrophagus* e o *Acarus*, que apresentaram valores sempre relativamente baixos de concentração nas amostras de pó doméstico recolhidas. Apenas nas regiões insulares (Açores e Madeira) é que se encontraram valores significativos de *Blomia*, um ácaro que pode causar taxas elevadas de sensibilização.

Devido à sua proximidade taxonómica, os ácaros da mesma família partilham entre si várias proteínas com um grande grau de homologia, pelo que existe uma reatividade cruzada entre as diferentes espécies de ácaros que pode ser mais ou menos acentuada e que convém conhecer. Assim, nos ácaros pertencentes à família *Pyroglyphidae* existe uma muito elevada reatividade cruzada entre o *Dermatophagoides pteronyssinus* e o *Dermatophagoides farinae* e, embora menor, existe também uma reatividade cruzada relevante entre *Dermatophagoides* e *Euroglyphus*. Nos ácaros pertencentes à família *Glycyphagidae*, verifica-se uma elevada reatividade cruzada entre *Lepidoglyphus* e *Glycyphagus* e reatividade moderada entre estes dois ácaros e a *Blomia* e o *Tyrophagus*, este último pertencente já à família *Acaridae*. Nesta família *Acaridae* existe também uma reatividade moderada entre os géneros *Acarus* e *Tyrophagus*. Pode sempre haver alguma reatividade cruzada entre outras espécies de ácaros entre si, mas a sua frequência é relativamente baixa.

Em termos de reatividade cruzada com alimentos há a salientar o facto de a proteína Der p10 ser uma tropomiosina com um grau de homologia significativo em relação a tropomiosinas de outras espécies animais, onde a tropomiosina é um alérgénio *major*, como por exemplo nos crustáceos. A tropomiosina é também um alérgénio relevante em vários moluscos, como a lula ou o caracol. No entanto, recentemente tem-se questionado se, no caso dos crustáceos, haverá outros alérgénios para além da tropomiosina¹⁸ e se, de facto, a tropomiosina é a proteína responsável pelas reações cruzadas com o caracol que ocorrem em vários doentes alérgicos a ácaros¹⁹. Uma questão conexas foi a possibilidade, levantada por vários autores, de a imunoterapia com ácaros poder causar sen-

sibilização de novo às tropomiosinas dos ácaros em doentes que, à partida, não tivessem essa sensibilização. Contudo, esta hipótese, com as respetivas implicações em termos de eventual surgimento de alergia alimentar *de novo*, tem sido recentemente refutada²⁰⁻²¹, embora o assunto ainda suscite algum debate.

QUANDO INICIAR

A imunoterapia com ácaros obedece às indicações e contraindicações gerais para a imunoterapia com alérgénios, estando indicada em doentes com alergia respiratória (asma e/ou rinoconjuntivite) e em doentes com dermatite atópica com sensibilização relevante a ácaros, independentemente da presença de manifestações de alergia alimentar, especialmente com crustáceos e/ou caracol.

Antes de se decidir iniciar a imunoterapia com ácaros deve-se ponderar:

- a) se a duração ou a intensidade dos sintomas justifica a introdução deste tipo de terapêutica;
- b) se a terapêutica farmacológica é suficiente para controlar eficazmente os sintomas e sem que tenham ocorrido quaisquer secundarismos terapêuticos relevantes;
- c) se o doente deseja ou não evitar o uso de fármacos a longo prazo;
- d) se o doente tem disponibilidade económica e/ou de tempo para assegurar uma correta *compliance*, essencial à eficácia da imunoterapia com alérgénios.

É reconhecido que nos doentes com rinite alérgica a ácaros existe um risco significativo de ulterior desenvolvimento de asma e que este risco pode ser reduzido com a introdução da imunoterapia com ácaros²². Assim, se se considerar que este objetivo profilático é relevante num dado doente, esse poderá ser um fator de ponderação adicional que nos leve a iniciar mais precocemente a imunoterapia com ácaros.

ESQUEMAS POSOLÓGICOS

Em primeiro lugar, há que decidir se a imunoterapia será feita por via subcutânea ou sublingual e, neste último caso, se há preferência por gotas ou por comprimidos de aplicação sublingual.

Embora não existam muitos estudos *head-to-head* de comparação direta entre as duas vias de administração, há alguns trabalhos que apontam ligeiras vantagens comparativas da via subcutânea^{23,24}. No entanto, outros critérios, como a conveniência para o doente, o custo ou a preferência por uma das vias, são muitas vezes o fator dominante na escolha. Este envolvimento ativo do doente na escolha da via da imunoterapia parece poder também influenciar positivamente a adesão à imunoterapia²⁵, pelo que deve sempre ser procurado. Contudo, poucos estudos compararam a adesão entre as duas vias^{26,27}, pelo que há claramente uma necessidade de mais investigação nesta área tão importante. Num nosso trabalho recente verificámos bons valores de adesão e persistência à imunoterapia subcutânea em doentes da nossa consulta de Imunoalergologia, tanto na imunoterapia para pólenes como para ácaros. Para esses bons valores contribui seguramente a motivação para um correto cumprimento, que sempre tentamos inculcar nos doentes²⁸.

Para além da via de administração, interessa definir os esquemas posológicos de iniciação e de manutenção, sendo na fase de iniciação que os protocolos mais divergem. Relativamente à via subcutânea, no nosso serviço temos vindo a utilizar cada vez mais os esquemas *ultra-rush*, em que num só dia se atinge a dose de manutenção (0,5 ml de extrato polimerizado, divididos em duas injeções de 0,2 e 0,3 ml com 30 a 60 minutos de intervalo entre elas), só necessitando o doente de voltar ao serviço no mês seguinte para nova injeção de manutenção. Inicialmente efetuamos estas induções em regime de Hospital de Dia mas após termos verificado a sua elevada segurança e uma taxa de reações adversas comparável à dos esquemas de indução clássicos passamos a efetuar estes esquemas de indução também na própria consulta

externa²⁹. Outros autores têm também documentado a segurança deste tipo de esquemas na imunoterapia com ácaros^{30,31}.

Em relação à imunoterapia sublingual com ácaros, a segurança dos esquemas *rush* ou *ultrarush* de iniciação também se encontra bem demonstrada³²⁻³⁴, embora neste caso o benefício para os doentes seja menos nítido, já que não estão em causa deslocações a unidades da saúde para administração da imunoterapia.

EFICÁCIA E SEGURANÇA

Existe ampla evidência da eficácia da imunoterapia com ácaros, tanto por via subcutânea como por via sublingual, em vários estudos randomizados e controlados com placebo e também em estudos de metanálise³⁵⁻³⁸, demonstrando-se geralmente uma maior eficácia no tratamento da asma do que no tratamento da rinite. A eficácia tem sido demonstrada através da objetivação de uma melhoria de scores clínicos de sintomas e de consumo de fármacos, melhoria essa estatisticamente superior à que foi induzida pelo placebo, sendo de referir que na maioria dos estudos sobre imunoterapia o efeito placebo tem uma magnitude deveras impressionante, chegando a ser superior a 40% em relação à avaliação basal inicial³⁹. No entanto, nos estudos em doentes asmáticos nem sempre se verifica uma influência significativa da imunoterapia com ácaros na função pulmonar.

A segurança também tem sido confirmada nestes trabalhos e também em estudos mais recentes, envolvendo já a imunoterapia sublingual de altas doses com comprimidos de ácaros^{35-38,40}. No entanto, há que rapidamente tentar colmatar uma grande falta de informação sobre as doses ou os esquemas posológicos utilizados nos diferentes estudos, o que dificulta a tradução desses resultados para a prática clínica de cada um de nós.

No que diz respeito ao tratamento de crianças e adolescentes, existe também evidência quer de eficácia quer de segurança⁴¹, sendo provavelmente no grupo etário

pediátrico que os efeitos a longo prazo mais se farão sentir. Inclusivamente, há pelo menos um estudo a decorrer para se avaliar eventuais vantagens em se iniciar a imunoterapia sublingual com ácaros em crianças em idade pré-escolar (2-5 anos), sensibilizadas mas ainda sem clínica⁴². Neste primeiro ano do estudo foi já demonstrada não só a segurança terapêutica mas também a indução de algumas alterações imunológicas que apontam para um efeito pró-tolerogénico da imunoterapia com ácaros nesta população de crianças sensibilizadas assintomáticas, nomeadamente através do aumento da produção de IL-10 e TGF-beta por células reguladoras específicas de alérgeno. Se se confirmar que estas alterações se associam a uma eficácia preventiva e que também não existem quaisquer problemas de segurança no médio-longo prazo, então esse achado poderá eventualmente representar um enorme passo em frente no controlo da epidemia das doenças alérgicas. Também no sentido de se confirmar a grande segurança da imunoterapia sublingual, surgiu em 2012 um estudo sobre imunoterapia sublingual em grávidas, quer de manutenção de imunoterapia instituída pré-gestacionalmente (161 gravidezes) quer mesmo de iniciação de imunoterapia durante a gravidez (24 doentes). Embora com números pequenos, este estudo não demonstrou o surgimento de qualquer problema com a imunoterapia durante a gravidez⁴³, o que é tranquilizador se se pensar em tentar o potencial preventivo da imunoterapia com alérgenos na descendência de mães com alergia respiratória.

É também muito relevante a análise dos dados económicos de *cost-effectiveness* da imunoterapia com ácaros em relação ao tratamento farmacológico. Os efeitos vantajosos da imunoterapia com ácaros podem-se traduzir na melhoria de sintomas e da qualidade de vida, na redução do consumo de fármacos, na diminuição do recurso a consultas não programadas ou internamentos e na diminuição dos custos relacionados com o absentismo ou com a diminuição da produtividade laboral, vantagens que podem persistir no tempo, mesmo para além do término da imunoterapia. Sendo que a terapêutica farmacológica tam-

bém tem vários desses efeitos benéficos, o aspeto relevante é a comparação da magnitude desses efeitos (alguns dos quais serão seguramente mais difíceis de quantificar em termos económicos) e o seu impacto económico, algo seguramente relevante para os decisores em saúde. Um trabalho de revisão sistemática recentemente publicado, efetuado por autores americanos com larga experiência em imunoterapia com alérgenos, refere que 23 dos 24 estudos de farmacoeconomia analisando a imunoterapia com alérgenos (incluindo-se a via sublingual e a subcutânea, pólenes e ácaros) fornecem uma forte evidência sobre as poupanças que se associam à imunoterapia em comparação com o tratamento farmacológico convencional⁴⁴.

Uma intervenção dietética/terapêutica que tem suscitado interesse no tratamento de várias doenças alérgicas, nomeadamente na asma, é a suplementação com vitamina D, dadas algumas características imunomoduladoras que esta vitamina poderá ter. Alguns trabalhos têm por isso também tentado analisar se a suplementação de vitamina D, concomitantemente com a administração de imunoterapia específica, poderá potenciar a imunomodulação benéfica desta última. Um dos trabalhos mais recentemente publicados sobre este assunto aponta pequenas vantagens do ponto de vista imunológico desta associação⁴⁵, mas são claramente necessários muito mais estudos para se poder perceber se há benefício e se esse benefício de alguma forma compensa o custo dessa suplementação vitamínica.

QUANDO PARAR?

Hoje em dia está perfeitamente bem demonstrado que os efeitos benéficos da imunoterapia a ácaros (por via subcutânea ou sublingual) se mantêm nos anos seguintes à paragem da imunoterapia, sendo esse um dos argumentos fundamentais na decisão de iniciar este tipo de tratamento. É também consensual que a imunoterapia a ácaros deve ser mantida pelo menos durante 3 a 5 anos, havendo alguns trabalhos que apontam para que um período de 3 anos possa ser suficiente em muitos casos,

embora se reconheça que o prolongamento para os 5 anos possa trazer algumas melhorias adicionais, cuja relevância permanece ainda por definir⁴⁶⁻⁴⁹.

Um estudo de autores italianos analisou comparativamente, num período de 15 anos de *follow-up*, os efeitos benéficos da imunoterapia sublingual a ácaros que tinha sido efetuada durante 3, 4 ou 5 anos, tendo concluído que 4 anos de imunoterapia se acompanhavam de uma subsequente maior duração da remissão da doença alérgica (em média cerca de 8 anos de remissão) do que um período de apenas 3 anos de imunoterapia, não tendo os autores encontrado diferenças significativas entre a duração de 4 ou de 5 anos da imunoterapia no período de remissão da doença alérgica pós-imunoterapia, pelo que os autores recomendam os 4 anos como a duração mais indicada na imunoterapia sublingual a ácaros⁵⁰.

É de salientar que continua a não existir nenhum marcador clínico ou laboratorial que permita prever quais os doentes em que a eficácia da imunoterapia a ácaros na redução de sintomas e de consumo de fármacos será maior. Ao longo da duração da imunoterapia com ácaros tem-se demonstrado que aparecem várias alterações imunológicas (redução de IgE específica, aumento da IgG específica, aumento de Tregs específicas, aumento de IL-10 ou outras citocinas reguladoras após provocação, entre várias outras). No entanto, não existe nenhum valor mínimo para estas alterações que possamos utilizar como marcador de eficácia ou de não eficácia, pelo que a decisão de parar a imunoterapia a ácaros deve ser individualizada, ficando ao critério do médico incorporar também nessa decisão de parar ou não a imunoterapia outras variáveis importantes, como a adesão, a capacidade económica ou as expetativas dos doentes.

CONCLUSÕES

A imunoterapia a ácaros é a imunoterapia mais frequentemente prescrita em Portugal, com ampla demonstração de eficácia clínica e imunológica. É um tratamento

de médio-longo prazo (3 a 5 anos) que quando utilizado em doentes corretamente selecionados é mais eficaz e mais *cost-effective* (no médio-longo prazo) do que a terapêutica farmacológica convencional, tendo a vantagem adicional de os seus efeitos benéficos persistirem durante vários anos após o seu término e de poder prevenir a evolução para asma das crianças e adolescentes com rinite/rinoconjuntivite e talvez também das crianças ainda assintomáticas mas com vários fatores de risco pessoais e familiares para alergia respiratória.

Apoios financeiros: Não foram recebidos quaisquer apoios financeiros em relação com este artigo.

Contacto:

Manuel Branco Ferreira
Hospital, Santa Maria, Centro Hospitalar Lisboa Norte
Avenida Professor Egas Moniz
1600-190 Lisboa

REFERÊNCIAS

1. Voorhorst R, Spieksma-Boezeman MIA, Spieksma FTM. Is a mite the producer of the house dust allergen? *Allergie Asthma* 1964;10:329-34.
2. Voorhorst R, Spieksma FTM, Varenkamp N. House dust atopy and the house dust mite, *Dermatophagoides pteronyssinus*. Leiden: Stafleu's Scientific Publishing, 1969.
3. Spieksma FTM, Spieksma-Boezeman MIA. The mite fauna of house dust with particular reference to the house dust mite *Dermatophagoides pteronyssinus*. *Acarologia* 1967;9:226-41.
4. Aalberse RC. Allergens from mites: implications of cross-reactivity between invertebrate antigens. *Allergy* 1998;53(48 Suppl):47-8.
5. Palma-Carlos AG, Branco M. Alguns resultados duma consulta de alergia respiratória. *Jornal do Médico* 1962;XLIX:518-24.
6. Mendes A, Spínola A, Pregal A, Branco-Ferreira M, Lopes da Silva S, Costa C, et al. Doença respiratória unificada: Rinite e asma: estudo etiológico. *Rev Port Imunoalergologia* 2001;9:168.
7. Lopes da Silva S, Costa AC, Pregal A, Spínola A, Ferreira MB, Palma Carlos ML, et al. Prevalence of sensitivity to storage mites in respiratory allergy. Book of Proceedings of the European Asthma Congress 2001(Moscow): 111.
8. Palma Carlos AG, de Sá A, Trindade MF, Clode MH, Trindade JC, Ferreira NG, et al. *Dermatophagoides pteronyssinus* et allergie à la poussière de maison. *Nouvelle Presse Médicale* 1974;3:964.

9. Trindade MF, Sá A, Trindade JC, Palma Carlos AG. Estudo comparativo da alergia a ácaros e pó da casa nas asma e rinites alérgicas. *O Médico* 1974;73:7.
10. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, Schoutne JP, Rijcken B. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:922-32.
11. Plácido JL, Coimbra A, Delgado JL, Moreira Silva JP, Vaz M. Mites in mattresses. *Allergy* 2001;56:1234.
12. Korsgaard J. Epidemiology of house-dust mites. *Allergy* 1998;53(Suppl 48): 36-40.
13. Leung TF, Lam CW, Chan IH, Li AM, Ha G, Tang NL, et al. Inhaled allergens as risk factors for the development and severity of mild to moderate asthma in Hong Kong Chinese children. *J Asthma* 2002;39:323-30.
14. Miraglia del Giudice M, Pedulla M, Piacentini GL, Piacentini GL, Capristo C, Brunese FP, et al. Atopy and house dust mite sensitization as risk factors for asthma in children. *Allergy* 2002; 57:169-72.
15. Ulrik CS, von Linstow ML, Backer V. Prevalence and predictors of rhinitis in Danish children and adolescents. *Allergy* 2000;55:1019-24.
16. Jyong KY, Park JW, Hong CS. House Dust Mite allergy in Korea: the most important inhalant allergen in current and future. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:313-25.
17. Ana Todo-Bom, et al. Mapa Acarológico de Portugal. Elsevier España, 2011.
18. Gamez C, Zafra M, Boquete M, Sanz V, Mazzeo C, Ibáñez MD, et al. New shrimp IgE-binding proteins involved in mite-seafood cross-reactivity. *Mol Nutr Food Res* 2014;58:1915-25.
19. Bessot JC, Metz-Favre C, Rame JM, Blay F, Pauli G. Tropomyosin or not tropomyosin, what is the relevant allergen in house dust mite and snail cross allergies? *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010;42:3-10.
20. Pevac B, Radulovic Pevac M, Stipic Markovic AS, Batista I. House dust mite subcutaneous immunotherapy does not induce new sensitization to tropomyosin: does it do the opposite? *J Investig Allergol Clin Immunol* 2014;24:29-34.
21. Asero R. Lack of de novo sensitization to tropomyosin in a group of mite-allergic patients treated by house dust mite specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2005;137:62-5.
22. Peng H, Li CW, Lin ZB, Li TY. Long-term efficacy of specific immunotherapy on house dust mite-induced allergic rhinitis in China. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;149:40-6.
23. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Effect of one-year subcutaneous and sublingual immunotherapy on clinical and laboratory parameters in children with rhinitis and asthma: a randomized placebo-controlled double-blind double-dummy study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;157:288-98.
24. Yukselen A, Kendirli SG, Yilmaz M, Altintas DU, Karakoc GB. Two year follow-up of clinical and inflammation parameters in children monosensitized to mites undergoing subcutaneous and sublingual immunotherapy. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2013; 31:233-41.
25. Sánchez J. Adherence to allergen immunotherapy improves when patients choose the route of administration: subcutaneous or sublingual. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014 Sep 5 doi: 10.1016/j.aller.2014.04.011.
26. Hsu NM, Reisacher WR. A comparison of attrition rates in patients undergoing sublingual immunotherapy vs subcutaneous immunotherapy. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012;2(4):280-4.
27. Kiel MA, Roder E, Gerthvan Wijk R, Al MJ, Hop WC, Rutten-van Molken MP. Real-life compliance and persistence among users of subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2013;132(2):353-60.
28. Branco Ferreira M, Viegas L, Resende A, Machado C, Pereira Barbosa M. Imunoterapia específica subcutânea: Qual a persistência e adesão na vida real. *Rev Port Imunoalergologia* 2013;21(3):177-86.
29. Duarte F, Mascarenhas I, Silva S, Lopes da Silva S, Costa AC, Spínola Santos A, et al. Imunoterapia a aeroalergénios em *ultra-rush* – segurança (Abstract). *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15 (Supl 2):34.
30. Cardona R, Lopez E, Beltrán J, Sanchez J. Safety of immunotherapy in patients with rhinitis, asthma or atopic dermatitis using an ultra-rush build-up. A retrospective study. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:90-5.
31. Brehler R, Klimek L, Pfaar O, Hauswald B, Worm M, Bieber T. Safety of a rush immunotherapy build-up schedule with depigmented polymerized allergen extracts. *Allergy Asthma Proc* 2010;31:e31-8 doi: 10.2500/aap.2010.31.3334.
32. Balaii R, Parasuramalu BG, Chandregowda BV, Gangaboraiah H. Safety, tolerability and clinical efficacy of ultra-rush sublingual immunotherapy among patients suffering from allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2014;42:216-23.
33. Roger A, Justicia JL, Navarro LÁ, Eseverri JL, Ferrès J, Malet A, et al. Observational study of the safety of an ultra-rush sublingual immunotherapy regimen to treat rhinitis due to house dust mites. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;154:69-75.
34. Gammeri E, Arena A, D'Anneo R, La Grutta S. Safety and tolerability of ultra-rush (20 minutes) sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis and/or asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005;33:221-3.
35. Lu Y, Ku L, Xia M, Li Y, Cao L. The efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy in mite-sensitized subjects with asthma: a meta-analysis. *Respir Care* 2015;60:269-78.
36. Tao L, Shi B, Shi G, Wan H. Efficacy of sublingual immunotherapy for allergic asthma: retrospective meta-analysis of randomized, double-blind and placebo-controlled trials. *Clin Respir J* 2014;8:192-205.

37. Larenas-Linnemann D, Blaiss M, Van Bever HP, Compalati E, Baegna-Cagnani CE. Pediatric sublingual immunotherapy efficacy: evidence analysis, 2009-2012. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2013; 110:402-15.
38. Incorvaia C, Di Rienzo A, Celani C, Makri E, Frati F. Treating allergic rhinitis by sublingual immunotherapy: a review. *Ann Ist Super Sanita* 2012;48:172-6.
39. Narkus A, Lehnigk U, Haefner D, Klinger R, Pfaar O, Worm M. The placebo effect in allergen-specific immunotherapy trials. *Clin Transl Allergy* 2013;3:42 doi: 10.1186/2045-7022-3-42.
40. Nelson H. Update on house dust mite immunotherapy: are more studies needed? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:542-8.
41. Trebuchon F, L'heritier-Barrand M, David M, Demoly P. Characteristics and management of sublingual allergen immunotherapy in children with allergic rhinitis and asthma induced by house dust mite allergens. *Clin Transl Allergy* 2014;4:15. doi: 10.1186/2045-7022-4-15. eCollection 2014.
42. Szepefalusi Z, Bannert C, Ronceray L, Mayer E, Hassler M, Wissmann E, et al. Preventive sublingual immunotherapy in preschool children: first evidence for safety and pro-tolerogenic effects. *Pediatr Allergy Immunol* 2014 Nov 19. Doi: 10.1111/pai.12310 [Epub ahead of print].
43. Shaikh WA, Shaikh SW. A prospective study on the safety of sublingual immunotherapy in pregnancy. *Allergy* 2012;67:741-3.
44. Hankin CS, Cox L. Allergy immunotherapy: what is the evidence for cost saving? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2014;14:363-70.
45. Baris S, Kiykim A, Ozen A, Tulunay A, Karakoc-Aydiner E, Barlan IB. Vitamin D as an adjunct to subcutaneous allergen immunotherapy in asthmatic children sensitized to house dust mite. *Allergy* 2014;69:246-53.
46. Tabar AI, Arroabarren E, Echechipia S, Garcia BE, Martin S, Alvarez-Puebla MJ. Three years of specific immunotherapy may be suficiente in house dust mite respiratory allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:57-63.
47. Stelmach I, Sobocinska A, Majak P, Smejda K, Jerzynska J, Stelmach W. Comparison of the long-term efficacy of 3 and 5-year house dust mite allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2012;109:274-8.
48. Frati F, Dell'Albani I, Incorvaia C. Long-term efficacy of allergen immunotherapy: what do we expect? *Immunotherapy* 2013;5:131-3.
49. Arroabarren E, Tabar AI, Echechipia S, Cambra K, Garcia BE, Alvarez-Puebla MJ. Optimal duration of allergen immunotherapy in children with dust mite respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2015;26:34-41.
50. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:969-75