

Imunoterapia oral para dermatite atópica na infância: uma revisão integrativa.

Oral immunotherapy for atopic dermatitis in childhood:
an integrative review.

João Paulo de Souza Tosta¹

RESUMO

A dermatite atópica é uma doença inflamatória crônica da pele, de início predominante na infância, marcada por prurido intenso e lesões eczematosas recorrentes, com impacto relevante sobre a qualidade de vida. A imunoterapia alérgeno-específica, que busca induzir tolerância imunológica ao alérgeno, tem sido investigada como tratamento adjuvante, e as vias sublingual e oral têm a particularidade de dispensar injeções. As evidências, contudo, ainda são limitadas e provêm, em grande parte, de amostras que reúnem adultos e crianças. Este projeto de iniciação científica tem como objetivo analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da imunoterapia alérgeno-específica por via oral, nas modalidades sublingual e oral, no tratamento da dermatite atópica em crianças e adolescentes. Trata-se de revisão integrativa da literatura, conduzida em seis etapas, com busca nas bases MEDLINE, CENTRAL, LILACS, Scopus, Web of Science e SciELO, sem restrição de data inicial, em português, inglês e espanhol. A seleção dos estudos será feita no aplicativo Rayyan e relatada conforme o PRISMA 2020, e o risco de viés será avaliado pelas ferramentas RoB 2 e ROBINS-I. Os dados serão sintetizados de forma descritiva, em quadros comparativos. Espera-se organizar o conhecimento sobre o tema, apontar lacunas para

¹ Médico (Pediatria).

pesquisas futuras e oferecer subsídios para a prática clínica e para a educação em saúde de crianças e famílias.

Palavras-chave: dermatite atópica; imunoterapia sublingual; dessensibilização imunológica; criança.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a chronic inflammatory skin disease, predominantly starting in childhood, characterized by intense pruritus and recurrent eczematous lesions, with a significant impact on quality of life. Allergen-specific immunotherapy, which seeks to induce immunological tolerance to the allergen, has been investigated as an adjuvant treatment, with the sublingual and oral routes having the particular feature of dispensing with injections. However, evidence remains limited and comes largely from samples combining adults and children. This scientific initiation project aims to analyze the available scientific evidence on the efficacy and safety of allergen-specific immunotherapy administered orally, via sublingual and oral routes, in the treatment of atopic dermatitis in children and adolescents. This is an integrative literature review conducted in six steps, searching the MEDLINE, CENTRAL, LILACS, Scopus, Web of Science, and SciELO databases, with no initial date restriction, in Portuguese, English, and Spanish. Study selection will be performed using the Rayyan app and reported according to PRISMA 2020 guidelines, while risk of bias will be evaluated using the RoB 2 and ROBINS-I tools. Data will be synthesized descriptively in comparative tables. The study aims to organize current knowledge on the topic, identify gaps for future research, and provide insights for clinical practice and health education for children and families.

Keywords: atopic dermatitis; sublingual immunotherapy; desensitization, immunologic; child.

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

Esta seção apresenta o tema da pesquisa, delimita o problema que a orienta e expõe as razões científicas, sociais e de viabilidade que justificam sua realização.

1.1 Contextualização do tema

A dermatite atópica (DA) é uma doença inflamatória crônica da pele, caracterizada por lesões eczematosas recorrentes e prurido intenso, e constitui a principal causa da carga global

atribuída às doenças dermatológicas (Langan; Irvine; Weidinger, 2020). A doença acomete sobretudo a faixa etária pediátrica: cerca de 60% dos casos surgem no primeiro ano de vida (Antunes *et al.*, 2017), e o início costuma ocorrer entre os três e os seis meses de idade (Langan; Irvine; Weidinger, 2020).

A frequência da DA varia amplamente entre países. Na fase três do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), que avaliou 385.853 crianças de 6 a 7 anos e 663.256 adolescentes de 13 a 14 anos, a prevalência de sintomas de eczema variou de 0,9%, na Índia, a 22,5%, no Equador, entre as crianças, e de 0,2%, na China, a 24,6%, na Colômbia, entre os adolescentes (Odhiambo *et al.*, 2009). No Brasil, dados do ISAAC indicaram prevalência média de eczema flexural de 6,8% entre escolares e de 4,7% entre adolescentes (Antunes *et al.*, 2017).

O impacto da DA ultrapassa a pele. No ISAAC, o eczema grave foi caracterizado pela ocorrência de uma ou mais noites por semana de sono perturbado pela doença (Odhiambo *et al.*, 2009), e o prurido constante é apontado como um dos fatores responsáveis pela redução da qualidade de vida (Antunes *et al.*, 2017). As formas graves são frequentes e representam um desafio terapêutico (Prado *et al.*, 2022). A doença associa-se, ainda, a maior risco de asma, rinite alérgica e alergia alimentar, especialmente nos casos graves e de início precoce (Langan; Irvine; Weidinger, 2020). Nesse cenário, ganha interesse a imunoterapia alérgeno-específica, apontada pelo posicionamento brasileiro como tratamento adjuvante para alguns pacientes, sobretudo os alérgicos aos ácaros e com manifestações respiratórias associadas (Carvalho *et al.*, 2017).

Neste projeto, a expressão imunoterapia oral é adotada em sentido amplo, abrangendo a via sublingual, na qual o extrato alergênico é mantido sob a língua, e a via oral propriamente dita, na qual o alérgeno é deglutido. Ambas figuram, ao lado das vias subcutânea e intradérmica, entre as modalidades avaliadas em ensaios clínicos de imunoterapia na DA (Tam *et al.*, 2016).

1.2 Problema de pesquisa

Apesar do interesse crescente, as evidências sobre a imunoterapia alérgeno-específica na DA ainda não permitem conclusões firmes. A revisão Cochrane de Tam *et al.* (2016), com 12 ensaios clínicos randomizados e 733 participantes, encontrou evidências limitadas de eficácia e classificou como baixa a qualidade geral das evidências. Anos depois, a metanálise de Yepes-Nuñez *et al.* (2023), com 23 ensaios e 1.957 participantes, identificou melhora da

gravidade da doença e da qualidade de vida com certeza moderada. Ambas as revisões reuniram adultos e crianças, e no estudo mais recente a mediana das idades médias dos participantes foi de 19 anos, com variação de 4 a 34 anos (Yepes-Nuñez *et al.*, 2023), o que limita a aplicação direta dos achados à infância.

Diante disso, formula-se a seguinte questão: quais são as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da imunoterapia alérgeno-específica por via oral, nas modalidades sublingual e oral, no tratamento da DA em crianças e adolescentes?

1.3 Justificativa

A relevância científica do estudo decorre da lacuna descrita: as sínteses disponíveis agregam populações de idades diferentes (Tam *et al.*, 2016; Yepes-Nuñez *et al.*, 2023), e é necessário examinar de forma específica o que se sabe sobre a população pediátrica. Entre os estudos conduzidos exclusivamente na faixa pediátrica, o ensaio de Pajno *et al.* (2007) observou benefício da imunoterapia sublingual contra ácaros na doença leve a moderada, mas efeito apenas marginal nos casos graves, o que indica que a resposta pode variar conforme o perfil clínico da criança.

O tema também é pertinente no contexto nacional. No ensaio brasileiro de Langer *et al.* (2022), a imunoterapia sublingual com extrato de ácaro produziu redução do índice Scoring Atopic Dermatitis (SCORAD) significativamente maior que a do placebo, embora o desfecho primário não tenha diferido entre os grupos, e os autores concluíram que a intervenção pode ser considerada tratamento adjuvante seguro e eficaz para pacientes sensibilizados a ácaros. No plano das recomendações, a diretriz norte-americana de 2023 passou a sugerir, de forma condicional e com certeza moderada, a adição da imunoterapia com alérgenos ao tratamento tópico padrão nos casos moderados a graves refratários, intolerantes ou impossibilitados de usar terapia tópica de média potência (Chu *et al.*, 2024).

Do ponto de vista social, conhecer melhor uma alternativa terapêutica que dispensa injeções pode apoiar a decisão compartilhada entre profissionais, crianças e famílias, abordagem recomendada por Yepes-Nuñez *et al.* (2023), em uma doença marcada por prurido e prejuízo da qualidade de vida (Antunes *et al.*, 2017). Por fim, o estudo é viável no período da bolsa, pois utiliza fontes secundárias, e favorece a formação do(a) bolsista na prática baseada em evidências, abordagem que estimula a utilização de resultados de pesquisa na prática clínica (Mendes; Silveira; Galvão, 2008).

2 OBJETIVOS

Os objetivos derivam diretamente da questão formulada na seção 1.2. O objetivo geral se desdobra em objetivos específicos, cada um associado a um procedimento de coleta e a uma forma de análise, conforme o Quadro 3.

2.1 Objetivo geral

Analisar as evidências científicas disponíveis sobre a eficácia e a segurança da imunoterapia alérgeno-específica por via oral, nas modalidades sublingual e oral, no tratamento da dermatite atópica em crianças e adolescentes, com destaque para as crianças até 12 anos incompletos.

2.2 Objetivos específicos

Para alcançar o objetivo geral, definem-se os seguintes objetivos específicos:

- a) caracterizar os estudos incluídos quanto ao delineamento, à população, ao alérgeno utilizado, à via, ao esquema e à duração da imunoterapia;
- b) descrever os efeitos da imunoterapia sobre a gravidade da dermatite atópica, o prurido, o uso de medicamentos e a qualidade de vida;
- c) identificar os eventos adversos locais e sistêmicos relatados nos estudos;
- d) avaliar o risco de viés dos estudos incluídos;
- e) apontar lacunas do conhecimento e implicações para a prática clínica e para pesquisas futuras.

3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Esta seção reúne os conceitos que sustentam o estudo, organizados em quatro eixos: a doença na infância, o manejo convencional, a imunoterapia alérgeno-específica e as evidências de sua aplicação por via sublingual e oral na dermatite atópica.

3.1 Dermatite atópica na infância: aspectos clínicos e fisiopatológicos

A DA é uma doença cutânea inflamatória, crônica e de etiologia multifatorial, que se manifesta com prurido muitas vezes incapacitante, lesões recorrentes do tipo eczema e xerose,

podendo evoluir para liquenificação (Prado *et al.*, 2022). Seu modelo fisiopatológico atual integra defeitos da barreira cutânea, desregulação imunológica e estímulos externos, como alérgenos, irritantes e microrganismos (Yepes-Nuñez *et al.*, 2023).

No nível da barreira, destacam-se as mutações com perda de função no gene da filagrina, descritas em 20% a 50% dos pacientes, e a redução do conteúdo de ceramidas no estrato córneo (Antunes *et al.*, 2017). Langan, Irvine e Weidinger (2020) acrescentam a esse quadro as alterações do microbioma cutâneo e caracterizam a desregulação imunológica como predominantemente do tipo 2, resposta da qual participam citocinas como a interleucina 4 (IL-4) e a interleucina 13 (IL-13) (Antunes *et al.*, 2017). A doença resulta, portanto, da interação entre fatores constitutivos da pele e fatores imunológicos, e não de um mecanismo isolado.

As manifestações variam conforme a idade. Na fase infantil, as lesões apresentam eritema, pápulas, vesículas e crostas na face, poupando o maciço central, e, entre 8 e 10 meses, podem acometer as regiões extensoras dos membros; na fase pré-puberal, dos 2 anos à puberdade, predominam nas regiões flexurais dos joelhos e dos cotovelos, no pescoço, nos pulsos e nos tornozelos, com substituição gradual das pápulas por liquenificação (Antunes *et al.*, 2017). O diagnóstico é essencialmente clínico, baseado na história e no exame físico, e a gravidade é avaliada por instrumentos como o SCORAD, que considera a extensão, a intensidade das lesões e sintomas subjetivos, como prurido e perda de sono, classificando a doença como leve (menos de 25 pontos), moderada (25 a 50) ou grave (mais de 50), e o Eczema Area and Severity Index (EASI), como descrevem Antunes *et al.* (2017). Esses instrumentos aparecem como desfechos nos ensaios de imunoterapia discutidos adiante (Pajno *et al.*, 2007; Langer *et al.*, 2022).

Na infância, a DA é descrita como etapa inicial da chamada marcha atópica, na qual a criança desenvolve o eczema nos primeiros meses de vida, sensibiliza-se a aeroalérgenos e pode apresentar sibilância de repetição antes dos dois anos (Antunes *et al.*, 2017). A sensibilização alérgica é, assim, parte relevante do quadro clínico. A alergia alimentar está presente em cerca de 30% das crianças com DA moderada e grave, principalmente lactentes que não respondem ao tratamento habitual (Antunes *et al.*, 2017), e a sensibilização aos ácaros da poeira doméstica é frequente entre os pacientes com DA (Langer *et al.*, 2022). Esse componente alérgico constitui o fundamento para investigar a imunoterapia como opção terapêutica na doença (Pajno *et al.*, 2007).

3.2 Manejo terapêutico convencional

O tratamento da DA apoia-se em pilares bem estabelecidos. A hidratação da pele é parte fundamental da terapêutica e, possivelmente, tem ação preventiva sobre os surtos agudos; os anti-inflamatórios tópicos permitem o controle das formas leves a moderadas; os inibidores de calcineurina têm indicação condicionada à idade, a partir dos três meses para o pimecrolimo e dos dois anos para o tacrolimo; e a evitação de agentes desencadeantes e irritantes completa o manejo (Carvalho *et al.*, 2017). A educação terapêutica, por meio de programas estruturados e grupos de apoio, também contribui para melhorar a qualidade de vida de pacientes e famílias (Carvalho *et al.*, 2017).

Nas formas graves e refratárias aos tratamentos habituais, o arsenal inclui terapias sistêmicas, como a ciclosporina, os imunobiológicos, entre eles o dupilumabe, e os inibidores de Janus quinase (Prado *et al.*, 2022). Essas opções ampliaram as possibilidades de controle, mas a DA ainda não tem cura, apesar do número crescente de terapias inovadoras e direcionadas (Langan; Irvine; Weidinger, 2020).

Diferentemente dessas estratégias, a imunoterapia alérgeno-específica tem como alvo a resposta a um alérgeno determinado e busca induzir tolerância imunológica a ele (Tam *et al.*, 2016). Por isso, é considerada uma possível terapêutica adjuvante em subgrupos de pacientes (Carvalho *et al.*, 2017), isto é, somada ao tratamento de base, como ocorreu nos ensaios em que foi mantida a terapia padrão ou de fundo durante a intervenção (Pajno *et al.*, 2007; Langer *et al.*, 2022).

3.3 Imunoterapia alérgeno-específica: mecanismos e vias de administração

A imunoterapia alérgeno-específica consiste na administração do alérgeno ao qual o paciente é sensibilizado, com o objetivo de induzir tolerância imunológica a ele e, assim, melhorar a gravidade da doença (Tam *et al.*, 2016). Nos ensaios na DA, o tratamento costuma se estender por longos períodos, como os 18 meses adotados por Pajno *et al.* (2007) e por Langer *et al.* (2022).

Os mecanismos dessa tolerância foram sintetizados por Akdis e Akdis (2015). Nas primeiras horas de tratamento, ocorre redução precoce da atividade de degranulação de mastócitos e basófilos. Em seguida, há geração de células T reguladoras alérgeno-específicas e diminuição das células T auxiliares dos tipos 2 e 1 (Th2 e Th1). A interleucina 10 (IL-10) atua como potente supressora da imunoglobulina E (IgE) total e específica e, ao mesmo

tempo, estimula a produção de imunoglobulina G4 (IgG4), anticorpo com função bloqueadora, enquanto a IgE específica sérica tende a aumentar de forma transitória e a declinar gradualmente ao longo de meses ou anos (Akdis; Akdis, 2015).

Quanto à via de administração, a revisão Cochrane de Tam *et al.* (2016) incluiu ensaios com as vias subcutânea (seis estudos), sublingual (quatro) e oral ou intradérmica (dois). Na metanálise de Yepes-Nuñez *et al.* (2023), a via sublingual apresentou menor frequência de eventos adversos que a subcutânea, com efeito semelhante sobre a gravidade da doença, e os benefícios foram descritos para aeroalérgenos, particularmente o ácaro da poeira doméstica. Para o cuidado pediátrico, essa combinação sugere uma possível vantagem, a ser examinada nesta revisão: efeito semelhante e menor frequência de eventos adversos em uma via que não depende de injeções.

A imunoterapia oral propriamente dita (ITO) tem aplicação mais conhecida na alergia alimentar, na qual doses mínimas do alimento são aumentadas progressivamente até a dose-alvo (Solé *et al.*, 2018). O método envolve riscos: de 10% a 20% dos pacientes não toleram o tratamento em razão de efeitos gastrintestinais, e anafilaxia pode ser desencadeada durante o processo. O consenso brasileiro relata ainda que duas revisões sistemáticas, com resultados mistos, concluíram que a “ITO não deveria ser empregada como tratamento rotineiro” (Solé *et al.*, 2018, p. 56). Como a alergia alimentar, cuja prevalência vem aumentando a ponto de constituir problema de saúde pública (Oliveira *et al.*, 2025), é frequente em crianças com DA, compreender os efeitos cutâneos e a segurança dessa modalidade nessa população também é necessário.

3.4 Evidências da imunoterapia sublingual e oral na dermatite atópica

Os ensaios clínicos disponíveis indicam possível benefício da imunoterapia sublingual na DA. No estudo de Pajno *et al.* (2007), randomizado, duplo-cego e controlado por placebo, 56 crianças de 5 a 16 anos sensibilizadas a ácaros receberam imunoterapia sublingual ou placebo por 18 meses, associados ao tratamento padrão, e 48 concluíram o seguimento. A diferença no SCORAD tornou-se significativa a partir do nono mês ($p = 0,025$), a redução no uso de medicamentos ocorreu apenas no grupo ativo e o benefício foi marginal nos pacientes com doença grave.

No Brasil, Langer *et al.* (2022) avaliaram 91 pacientes a partir de 3 anos, dos quais 66 concluíram 18 meses de tratamento. A redução do SCORAD foi de 55,6% no grupo tratado e de 34,5% no grupo placebo, e a proporção de pacientes com escore 0 ou 1 na Investigator's

Global Assessment (IGA) foi maior com a imunoterapia (14 de 35 contra 5 de 31). O desfecho primário, redução superior a 15 pontos no SCORAD, não diferiu significativamente (74,2% contra 58%). Os dois ensaios convergem quanto à melhora da gravidade, mas diferem na população, pois apenas o primeiro restringiu a amostra à faixa pediátrica, e na forma de medir o efeito, o que dificulta a comparação direta.

As revisões sistemáticas chegam a conclusões de força distinta. Tam *et al.* (2016) encontraram melhora na avaliação global feita pelo investigador ou médico, com risco relativo (RR) de 1,48 e intervalo de confiança (IC) de 95% de 1,16 a 1,88, mas dois ensaios, com 184 participantes, não mostraram melhora da parte C do SCORAD, que reúne os sintomas subjetivos; as reações sistêmicas ocorreram em 6,4% dos tratados e em 7,1% dos controles, e a qualidade das evidências foi considerada baixa. Yepes-Núñez *et al.* (2023), com um conjunto maior de ensaios, observaram que a imunoterapia aumentou a proporção de pacientes com redução de ao menos 50% no SCORAD (40% contra 26%; RR 1,53) e com melhora importante da qualidade de vida (56% contra 39%), ambas com certeza moderada. Os eventos adversos foram mais frequentes na via subcutânea (66% contra 41% nos controles) do que na sublingual (13% contra 8%).

A divergência entre as revisões pode estar relacionada ao maior número de ensaios incluídos na mais recente, à inclusão de estudos publicados após 2016 e ao uso de desfechos dicotômicos de resposta clínica. Em comum, ambas reuniram adultos e crianças (Tam *et al.*, 2016; Yepes-Núñez *et al.*, 2023), e a via oral propriamente dita esteve representada por poucos ensaios (Tam *et al.*, 2016). Assim, as evidências sugerem benefício provável da via sublingual, sobretudo com extrato de ácaro e na doença leve a moderada, mas não esclarecem suficientemente os efeitos e a segurança da imunoterapia por via oral em crianças e adolescentes, lacuna que esta revisão pretende examinar.

4 METODOLOGIA E FORMA DE ANÁLISE DOS RESULTADOS

A pesquisa será desenvolvida como revisão da literatura, sem coleta de dados diretamente com seres humanos. Os procedimentos a seguir descrevem o protocolo planejado para os 12 meses de vigência da bolsa.

O protocolo parte da questão apresentada na seção 1.2 e dos objetivos definidos na seção 2, e eventuais ajustes feitos após o teste das estratégias de busca serão registrados e justificados no relatório.

4.1 Tipo de pesquisa

Trata-se de pesquisa bibliográfica, de caráter descritivo, na modalidade de revisão integrativa da literatura, método que reúne e sintetiza resultados de pesquisas sobre um tema ou questão de maneira sistemática e ordenada, contribuindo para o aprofundamento do conhecimento e para a prática baseada em evidências (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). A escolha se justifica pela heterogeneidade esperada dos estudos, que podem incluir ensaios randomizados e não randomizados, diferentes alérgenos e diferentes desfechos.

O estudo seguirá as seis etapas propostas por Mendes, Silveira e Galvão (2008): identificação do tema e seleção da questão de pesquisa; estabelecimento de critérios de inclusão e exclusão e busca na literatura; definição das informações a serem extraídas e categorização dos estudos; avaliação dos estudos incluídos; interpretação dos resultados; e apresentação da revisão ou síntese do conhecimento. O relato da seleção dos estudos seguirá o Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020, diretriz cujo checklist reúne 27 itens (Page *et al.*, 2021).

4.2 Local e período

Por se tratar de revisão, a pesquisa não terá local físico de coleta. As buscas serão realizadas nas bases Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), via PubMed; Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), via Cochrane Library; Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), via Biblioteca Virtual em Saúde (BVS); Scopus; Web of Science; e Scientific Electronic Library Online (SciELO), com acesso pelo Portal de Periódicos da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) quando necessário. O conjunto inclui bases também

utilizadas na metanálise de Yepes-Núñez *et al.* (2023), como MEDLINE, CENTRAL e LILACS. A busca está prevista para o segundo bimestre da bolsa e será atualizada no quinto bimestre, antes da análise final. As listas de referências dos estudos incluídos e das revisões sobre o tema serão examinadas para localizar estudos adicionais.

4.3 Pergunta norteadora e corpus da pesquisa

A pergunta norteadora foi construída com a estratégia PICO, em que P corresponde ao paciente ou problema, I à intervenção, C ao controle ou comparação e O ao desfecho (Santos; Pimenta; Nobre, 2007). Os elementos definidos para este estudo estão descritos no Quadro 1.

Os desfechos foram escolhidos por corresponderem aos instrumentos adotados nos ensaios da área, como o SCORAD, utilizado por Pajno *et al.* (2007) e por Langer *et al.* (2022), e o EASI e o IGA, também avaliados no ensaio brasileiro (Langer *et al.*, 2022). A segurança foi incluída porque a frequência de eventos adversos difere entre as vias de imunoterapia (Yepes-Núñez *et al.*, 2023).

Quadro 1 – Elementos da estratégia PICO

Elemento	Descrição
P (paciente ou problema)	Crianças e adolescentes com diagnóstico de dermatite atópica, com destaque para a faixa até 12 anos incompletos
I (intervenção)	Imunoterapia alérgeno-específica por via sublingual ou oral, com qualquer alérgeno, dose ou duração
C (controle ou comparação)	Placebo, tratamento convencional isolado ou ausência de imunoterapia
O (desfechos)	Gravidade da doença (SCORAD, EASI, IGA), prurido, uso de medicamentos, qualidade de vida e eventos adversos

Fonte: elaborado pelo(a) autor(a) (2026), com base em Santos, Pimenta e Nobre (2007).

Assim, a revisão será orientada pela seguinte pergunta: em crianças e adolescentes com dermatite atópica, qual é a eficácia e a segurança da imunoterapia alérgeno-específica por via sublingual ou oral, em comparação com placebo, tratamento convencional isolado ou ausência de imunoterapia, sobre a gravidade da doença, o prurido, o uso de medicamentos, a qualidade de vida e a ocorrência de eventos adversos? O corpus da pesquisa será formado pelos estudos primários que atenderem aos critérios de elegibilidade descritos a seguir.

4.4 Critérios de inclusão e exclusão

Serão incluídos estudos primários que avaliem a imunoterapia alérgeno-específica por via sublingual ou oral em participantes com dermatite atópica e idade inferior a 18 anos, ou estudos com adultos e crianças que apresentem resultados separados para a faixa pediátrica; que relatem ao menos um desfecho de gravidade da doença, prurido, uso de medicamentos, qualidade de vida ou segurança; com delineamento de ensaio clínico randomizado, ensaio não randomizado ou estudo observacional comparativo; publicados em português, inglês ou espanhol, sem restrição de data inicial, dado o número reduzido de ensaios identificados em revisão anterior (Tam *et al.*, 2016).

Adota-se a faixa pediátrica, e não apenas o limite legal da infância, porque parte dos ensaios inclui crianças e adolescentes na mesma amostra, como o de Pajno *et al.* (2007), com participantes de 5 a 16 anos. Na síntese, serão destacados, sempre que os dados permitirem, os resultados referentes às crianças, consideradas pelo Estatuto da Criança e do Adolescente como “a pessoa até doze anos de idade incompletos” (Brasil, 1990, art. 2º).

Serão excluídos estudos que avaliem apenas as vias subcutânea, intradérmica ou epicutânea; estudos de prevenção em crianças sem DA; estudos em animais ou *in vitro*; revisões, editoriais, cartas, relatos de caso e resumos de eventos; e publicações cujo texto completo não seja obtido após tentativa de contato com os autores. Estudos de imunoterapia oral para alergia alimentar serão incluídos apenas quando a amostra for composta por crianças com DA e houver relato de desfecho cutâneo.

4.5 Procedimentos e instrumentos de coleta de dados

A estratégia de busca combinará descritores controlados do Medical Subject Headings (MeSH) e dos Descritores em Ciências da Saúde (DeCS) com termos livres, articulados pelo operador booleano OR dentro de cada conceito e pelo operador AND entre os conceitos. As estratégias previstas estão no Quadro 2 e serão testadas e ajustadas à sintaxe de cada base no primeiro bimestre, com registro da data e do número de resultados de cada busca.

Quadro 2 – Estratégias de busca previstas por base de dados

Base	Estratégia de busca
MEDLINE (PubMed)	("Dermatitis, Atopic"[MeSH] OR "atopic dermatitis"[tiab] OR "atopic eczema"[tiab]) AND ("Sublingual Immunotherapy"[MeSH] OR "Desensitization, Immunologic"[MeSH] OR "sublingual immunotherapy"[tiab] OR "oral immunotherapy"[tiab] OR "allergen immunotherapy"[tiab] OR "allergen-specific immunotherapy"[tiab]) AND ("Child"[MeSH] OR "Child, Preschool"[MeSH] OR "Infant"[MeSH] OR "Adolescent"[MeSH] OR child*[tiab] OR pediatric[tiab] OR paediatric[tiab])
CENTRAL (Cochrane Library)	([mh "Dermatitis, Atopic"] OR "atopic dermatitis" OR "atopic eczema") AND ([mh "Sublingual Immunotherapy"] OR [mh "Desensitization, Immunologic"] OR "sublingual immunotherapy" OR "oral immunotherapy" OR "allergen immunotherapy") AND (child* OR pediatric OR paediatric OR infant*)
LILACS (BVS)	(mh:"Dermatite Atópica" OR "dermatite atópica" OR "eczema atópico" OR "atopic dermatitis") AND (mh:"Imunoterapia Sublingual" OR mh:"Dessensibilização Imunológica" OR "imunoterapia sublingual" OR "imunoterapia oral" OR "sublingual immunotherapy" OR "oral immunotherapy") AND (mh:"Criança" OR mh:"Pré-Escolar" OR mh:"Lactente" OR mh:"Adolescente" OR criança* OR child*)
Scopus	TITLE-ABS-KEY (("atopic dermatitis" OR "atopic eczema") AND ("sublingual immunotherapy" OR "oral immunotherapy" OR "allergen immunotherapy" OR "allergen-specific immunotherapy") AND (child* OR pediatric OR paediatric OR infant*))
Web of Science	TS= (("atopic dermatitis" OR "atopic eczema") AND ("sublingual immunotherapy" OR "oral immunotherapy" OR "allergen immunotherapy" OR "allergen-specific immunotherapy") AND (child* OR pediatric OR paediatric OR infant*))
SciELO	("dermatite atópica" OR "atopic dermatitis") AND (imunoterapia OR immunotherapy)

Fonte: elaborado pelo(a) autor(a) (2026)

Os registros recuperados serão exportados para o aplicativo Rayyan, ferramenta web e móvel gratuita que agiliza a triagem inicial de títulos e resumos (Ouzzani *et al.*, 2016), no qual as duplicatas serão removidas. A seleção ocorrerá em duas fases, leitura de títulos e resumos e leitura do texto completo, conduzidas de forma independente pelo(a) bolsista e pelo(a) orientador(a), com resolução das divergências por consenso. Os motivos de exclusão na segunda fase serão registrados, e todo o processo será apresentado em fluxograma conforme o PRISMA 2020 (Page *et al.*, 2021). Os dados dos estudos incluídos serão extraídos com formulário elaborado para esta pesquisa (Apêndice A).

4.6 Análise dos dados

O risco de viés dos ensaios clínicos randomizados será avaliado com a ferramenta Risk of Bias 2 (RoB 2), que examina cinco domínios e classifica o estudo como de baixo risco de viés, com algumas preocupações ou de alto risco de viés (Sterne *et al.*, 2019). Os estudos que não utilizaram randomização na alocação dos participantes serão avaliados com a ferramenta

Risk Of Bias In Non-randomised Studies of Interventions (ROBINS-I), desenvolvida para estudos não randomizados de intervenções (Sterne *et al.*, 2016). A avaliação será feita pelo(a) bolsista e revisada pelo(a) orientador(a).

Os resultados serão organizados em quadros comparativos e analisados de forma descritiva, agrupados por via de administração, por alérgeno e por desfecho, com destaque para os achados referentes às crianças até 12 anos incompletos. A interpretação considerará o delineamento, o tamanho da amostra, a faixa etária, a gravidade da doença e o risco de viés de cada estudo, buscando explicar convergências e divergências, conforme as etapas de interpretação dos resultados e de apresentação da síntese previstas na revisão integrativa (Mendes; Silveira; Galvão, 2008). Não está prevista metanálise, em razão da heterogeneidade esperada de intervenções e desfechos. O Quadro 3 relaciona cada objetivo específico ao procedimento de coleta e à forma de análise.

Na apresentação dos resultados, cada estudo será descrito quanto ao sentido do efeito observado, favorável, nulo ou desfavorável à imunoterapia, e ao risco de viés atribuído, de modo que achados provenientes de estudos com alto risco de viés sejam interpretados com cautela e não recebam o mesmo peso daqueles com baixo risco.

Quadro 3 – Relação entre objetivos específicos, procedimentos de coleta e forma de análise

Objetivo específico	Procedimento e instrumento de coleta	Forma de análise
a) Caracterizar os estudos incluídos	Extração dos dados de identificação, delineamento, amostra e intervenção (Apêndice A)	Estatística descritiva simples (frequências) e quadro-síntese
b) Descrever os efeitos da imunoterapia	Extração dos desfechos de gravidade, prurido, medicação e qualidade de vida (Apêndice A)	Síntese descritiva por via, alérgeno e desfecho
c) Identificar os eventos adversos	Extração dos eventos locais, sistêmicos e abandonos (Apêndice A)	Síntese descritiva e comparação entre as vias
d) Avaliar o risco de viés	Aplicação da RoB 2 ou da ROBINS-I	Classificação por domínio e julgamento global
e) Apontar lacunas e implicações	Leitura integrada dos resultados e das limitações dos estudos	Interpretação e síntese do conhecimento

Fonte: elaborado pelo(a) autor(a) (2026).

4.7 Aspectos éticos

A pesquisa utilizará exclusivamente textos científicos publicados e não envolverá participantes humanos de forma direta. De acordo com o parágrafo único do art. 1º da Resolução nº 510/2016 do Conselho Nacional de Saúde, não são registradas nem avaliadas

pelo sistema formado pelos Comitês de Ética em Pesquisa e pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CEP/Conep) as pesquisas realizadas exclusivamente com textos científicos para revisão da literatura científica (Brasil, 2016). Serão respeitados os direitos autorais, com citação e referência de todas as fontes consultadas.

Os dados serão extraídos exatamente como publicados, sem alteração dos resultados originais, e os conflitos de interesse e as fontes de financiamento declarados pelos autores dos estudos incluídos serão registrados.

5 RESULTADOS ESPERADOS

Espera-se identificar e organizar os estudos que avaliaram a imunoterapia sublingual e oral em crianças e adolescentes com dermatite atópica, descrevendo seus efeitos sobre a gravidade da doença, o prurido, o uso de medicamentos e a qualidade de vida, bem como o perfil de segurança relatado. A síntese deverá indicar em que situações o benefício se mostra mais consistente, considerando o alérgeno, a via e a gravidade da doença, e quais aspectos permanecem incertos, orientando pesquisas futuras com populações exclusivamente pediátricas.

Os resultados poderão oferecer subsídios para a prática clínica e para a educação em saúde de crianças e famílias, especialmente quanto às expectativas sobre o tratamento, à adesão e ao reconhecimento de eventos adversos. Para o(a) bolsista, espera-se o desenvolvimento de competências em busca, avaliação crítica e síntese de evidências. Estão previstos como produtos o relatório final, a apresentação dos resultados em seminário de iniciação científica e a elaboração de artigo para submissão a periódico da área.

6 PLANO DE TRABALHO DO(A) BOLSISTA

Ao longo da vigência da bolsa, com reuniões periódicas de orientação, preferencialmente quinzenais, o(a) bolsista deverá:

- a) aprofundar a leitura sobre dermatite atópica, imunoterapia alérgeno-específica e métodos de revisão da literatura;
- b) refinar, com o(a) orientador(a), a pergunta norteadora, os critérios de elegibilidade e as estratégias de busca;
- c) executar as buscas nas bases de dados, registrando datas e números de resultados;
- d) realizar a seleção dos estudos no aplicativo Rayyan, em conjunto com o(a) orientador(a);

- e) extrair os dados com o formulário do Apêndice A e avaliar o risco de viés dos estudos incluídos;
- f) analisar e sintetizar os resultados em quadros comparativos;
- g) redigir os relatórios parcial e final;
- h) apresentar os resultados no seminário de iniciação científica e preparar artigo para submissão.

O(A) orientador(a) acompanhará cada etapa, revisará os produtos parciais e participará da seleção dos estudos e da avaliação do risco de viés, assegurando a dupla checagem prevista no método.

7 CRONOGRAMA DE ATIVIDADES

As atividades estão distribuídas em seis bimestres, correspondentes aos 12 meses de vigência da bolsa, conforme o Quadro 4. As datas dos relatórios e do seminário serão ajustadas ao calendário do edital.

O relatório parcial, previsto para o terceiro bimestre, apresentará os resultados da busca e da seleção dos estudos, e a atualização da busca no quinto bimestre permitirá incorporar publicações surgidas durante a execução do projeto.

Quadro 4 – Cronograma bimestral de atividades

Atividades	1º bim.	2º bim.	3º bim.	4º bim.	5º bim.	6º bim.
Revisão da literatura e refinamento do protocolo	X	X				
Teste e ajuste das estratégias de busca	X					
Busca nas bases de dados		X				
Seleção dos estudos (títulos, resumos e textos completos)		X	X			
Extração dos dados			X	X		
Avaliação do risco de viés				X		
Relatório parcial			X			
Atualização da busca					X	
Análise e síntese dos resultados				X	X	
Redação do relatório final					X	X
Apresentação em seminário e preparo de artigo						X

Fonte: elaborado pelo(a) autor(a) (2026).

8 RECURSOS E ORÇAMENTO

O projeto não prevê custos diretos. Serão utilizados computadores com acesso à internet, bases de dados de acesso público ou disponíveis pelo Portal de Periódicos CAPES, o aplicativo Rayyan, de uso gratuito (Ouzzani *et al.*, 2016), e um gerenciador de referências gratuito, como o Zotero. Eventuais despesas com inscrição em eventos científicos para divulgação dos resultados dependerão de apoio institucional ou de agência de fomento.

O acesso ao texto completo de artigos que não estejam disponíveis gratuitamente será buscado pelo Portal de Periódicos CAPES, pelo serviço de comutação bibliográfica da biblioteca da instituição ou por contato com os autores.

REFERÊNCIAS

AKDIS, C. A.; AKDIS, M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. **World Allergy Organization Journal**, [s. l.], v. 8, art. 17, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1186/s40413-015-0063-2>.

ANTUNES, A. A. *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte I: etiopatogenia, clínica e diagnóstico. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 131-156, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170019>.

BRASIL. Lei nº 8.069, de 13 de julho de 1990. Dispõe sobre o Estatuto da Criança e do Adolescente e dá outras providências. Brasília, DF: Presidência da República, 1990. Disponível em: https://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/l8069.htm. Acesso em: 22 set. 2026.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução nº 510, de 7 de abril de 2016. **Diário Oficial da União**: seção 1, Brasília, DF, n. 98, p. 44-46, 24 maio 2016. Disponível em: https://www.in.gov.br/materia/-/asset_publisher/Kujrw0TZC2Mb/content/id/22917581. Acesso em: 22 set. 2026.

CARVALHO, V. O. *et al.* Guia prático de atualização em dermatite atópica - Parte II: abordagem terapêutica. Posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, São Paulo, v. 1, n. 2, p. 157-182, 2017. DOI: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20170020>.

CHU, D. K. *et al.* Atopic dermatitis (eczema) guidelines: 2023 American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/American College of Allergy, Asthma and Immunology Joint Task Force on Practice Parameters GRADE- and Institute of Medicine-based recommendations. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, [s. l.], v. 132, n. 3, p. 274-312, 2024. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anai.2023.11.009>.

LANGAN, S. M.; IRVINE, A. D.; WEIDINGER, S. Atopic dermatitis. **The Lancet**, London, v. 396, n. 10247, p. 345-360, 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31286-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31286-1).

LANGER, S. S. *et al.* Efficacy of house dust mite sublingual immunotherapy in patients with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice**, [s. l.], v. 10, n. 2, p. 539-549.e7, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2021.10.060>.

MENDES, K. D. S.; SILVEIRA, R. C. C. P.; GALVÃO, C. M. Revisão integrativa: método de pesquisa para a incorporação de evidências na saúde e na enfermagem. **Texto & Contexto Enfermagem**, Florianópolis, v. 17, n. 4, p. 758-764, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-07072008000400018>.

ODHIAMBO, J. A. *et al.* Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 124, n. 6, p. 1251-1258.e23, 2009. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.10.009>.

OLIVEIRA, L. C. L. *et al.* Atualização em Alergia Alimentar 2025: posicionamento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, São Paulo, v. 9, n. 1, p. 5-96, 2025. DOI: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20250003>.

OUZZANI, M. *et al.* Rayyan: a web and mobile app for systematic reviews. **Systematic Reviews**, London, v. 5, art. 210, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13643-016-0384-4>.

PAGE, M. J. *et al.* The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. **BMJ**, London, v. 372, art. n71, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.n71>.

PAJNO, G. B. *et al.* Sublingual immunotherapy in mite-sensitized children with atopic dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 120, n. 1, p. 164-170, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2007.04.008>.

PRADO, E. *et al.* Dermatite atópica grave: guia prático de tratamento da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia e Sociedade Brasileira de Pediatria. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, São Paulo, v. 6, n. 4, p. 432-467, 2022. DOI: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20220053>.

SANTOS, C. M. C.; PIMENTA, C. A. M.; NOBRE, M. R. C. A estratégia PICO para a construção da pergunta de pesquisa e busca de evidências. **Revista Latino-Americana de Enfermagem**, Ribeirão Preto, v. 15, n. 3, p. 508-511, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0104-11692007000300023>.

SOLÉ, D. *et al.* Consenso Brasileiro sobre Alergia Alimentar: 2018 - Parte 2 - Diagnóstico, tratamento e prevenção. Documento conjunto elaborado pela Sociedade Brasileira de Pediatria e Associação Brasileira de Alergia e Imunologia. **Arquivos de Asma, Alergia e Imunologia**, São Paulo, v. 2, n. 1, p. 39-82, 2018. DOI: <https://doi.org/10.5935/2526-5393.20180005>.

STERNE, J. A. C. *et al.* ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. **BMJ**, London, v. 355, art. i4919, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.i4919>.

STERNE, J. A. C. *et al.* RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. **BMJ**, London, v. 366, art. 14898, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.14898>.

TAM, H. *et al.* Specific allergen immunotherapy for the treatment of atopic eczema. **Cochrane Database of Systematic Reviews**, [s. l.], n. 2, art. CD008774, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008774.pub2>.

YEPES-NUÑEZ, J. J. *et al.* Allergen immunotherapy for atopic dermatitis: systematic review and meta-analysis of benefits and harms. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 151, n. 1, p. 147-158, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2022.09.020>.

APÊNDICE A – FORMULÁRIO DE EXTRAÇÃO DE DADOS

Campo	Registro
1. Identificação	Código do estudo; autores; ano; país; periódico; DOI
2. Delineamento	Ensaio randomizado, ensaio não randomizado ou estudo observacional comparativo; cegamento; duração do seguimento
3. Amostra	Número de participantes randomizados e analisados; idade (média e faixa); sexo; gravidade da DA; sensibilização comprovada
4. Intervenção	Via (sublingual ou oral); alérgeno e extrato; dose; esquema de indução e manutenção; duração
5. Comparador	Placebo, tratamento convencional isolado ou ausência de imunoterapia
6. Tratamento de base	Medicamentos mantidos durante o estudo (hidratantes, corticoides tópicos, outros)
7. Desfechos e instrumentos	SCORAD, EASI, IGA, prurido, uso de medicamentos, qualidade de vida; momentos de avaliação
8. Resultados principais	Valores por grupo, diferenças e significância estatística
9. Segurança	Eventos adversos locais e sistêmicos; abandonos por eventos adversos
10. Resultados em crianças até 12 anos	Dados apresentados separadamente para essa faixa, quando houver
11. Risco de viés	Ferramenta aplicada (RoB 2 ou ROBINS-I) e julgamento global
12. Conclusão dos autores	Síntese da conclusão declarada no estudo
13. Limitações	Limitações apontadas pelos autores e observadas pelos revisores