

Imunoterapia: uma alternativa no tratamento da rinite alérgica

CARLA ALADRÉN TARONCHER*
 JULIANA BOCACCIO YALUK*
 LYRYSS HELENA DE BRAGA SCHÖNELL*
 WALESKA SCHNEIDER*
 CLARISSA CARBONAR TROIS*
 BÁRBARA CANABARRO FRANTZ*
 GUSTAVO PIAZZA TONIAZZO**
 SADY SELAIMEN DA COSTA***

SAR 153843-0
 LILACS 414
 ID: 238
 M=N:
 DATA 12/163

SINOPSE

A Imunoterapia (IT) específica tem sido cada vez mais utilizada no tratamento das doenças alérgicas respiratórias, em particular na Rinite Alérgica (RA). Por mecanismo ainda não totalmente estabelecido a IT promove a dessensibilização a alérgenos, dentre os quais destacam-se poeira doméstica, polens, fungos, bactérias e pêlos de animais. A IT constitui uma alternativa de tratamento para pacientes com doença mediada por IgE e na qual os alérgenos são considerados os principais agentes implicados. Os efeitos adversos relacionados a esta prática são freqüentes e por vezes graves, variando de reações locais a sistêmicas de difícil manejo. Enfatiza-se que esta forma de tratamento deve ser utilizada de forma criteriosa, avaliando-se a relação entre riscos e benefícios ao paciente.

UNITERMOS: Imunoterapia, Rinite Alérgica, Alérgenos, Dessensibilização.

ABSTRACT

The specific immunotherapy (IT) has been widely used in respiratory allergic diseases, particularly in the allergic rhinitis. By means not well established yet the IT causes desensitization to allergens like house dust, pollen, fungi, bacteria and animal dander. IT is an alternative treatment for patients suffering from an IgE mediated disease, where the allergens are considered the main involved agents. The side effects related to this practice are frequent and sometimes severe, ranging from local reactions to hard

* Doutorandas da Faculdade de Medicina (FAMED) da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

** Doutorando e Monitor do Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia da FAMED/UFRGS.

*** Professor Assistente do Departamento de Otorrinolaringologia e Oftalmologia da Faculdade de Medicina da UFRGS.

Trabalho realizado no Departamento de Otorrinologia e Oftalmologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre/UFRGS.

Endereço para correspondência:

Carla Aladrén Taroncher

Rua Augusto Pestana, 176/ ap. 07 - CEP: 90040-200 - Porto Alegre - RS - Fone: 330-9785.

handling systemics. We emphasize this treatment to be used in a discerning way, always evaluating the relation between risks and benefits to the patient.

KEY WORDS: Immunotherapy, Allergic Rhinitis, Allergens, Desensitization.

INTRODUÇÃO

A imunoterapia (IT) específica tem sido cada vez mais usada no tratamento das doenças alérgicas respiratórias, em particular na rinite alérgica (RA). O procedimento, iniciado por Noon em 1911, consiste na hipossensibilização mediante a redução da hipersensibilidade a alérgenos específicos, diminuindo assim a severidade dos sintomas durante a exposição (1, 2).

A IT com alérgenos é amplamente utilizada na América do Norte no tratamento da RA e da asma (3).

A publicação feita pelo Comitê de Segurança Médica do Reino Unido, em 1986, de uma série de reações adversas, incluindo alguns casos de morte, restringiu o uso da IT. Tal fato serviu para que em 1991 a Sociedade Britânica de Alergia e Imunologia Clínica (4) e, mais tarde, em 1993, o Comitê da União Internacional das Sociedades de Imunologia, em conjunto com a Organização Mundial da Saúde (1), publicassem uma posição padronizada quanto às recomendações de uso da IT na RA.

Entretanto, seu uso é ainda controverso, uma vez que muitos estudos realizados para comprovar sua eficácia apresentaram uma série de limitações (5).

O presente trabalho tem por objetivo revisar os principais conceitos da IT na RA, bem como vantagens, indicações, método e restrições.

MECANISMO DE AÇÃO

O mecanismo através do qual a IT exerce seu efeito benéfico não está esclarecido, embora uma variedade de

modificações no sistema imune estejam descritas, permanecem incertezas sobre qual destas seria a responsável pelo alívio dos sintomas clínicos (1, 3).

As doenças alérgicas caracterizam-se por altos níveis séricos de anticorpos IgE e liberação de grande número de mediadores pelos basófilos e pelos mastócitos ligados a IgE. Vários mecanismos fisiopatológicos, ativados em sinergismo, determinam a sintomatologia clínica (6).

Por muito tempo acreditou-se que a IT induziria a produção de anticorpos específicos IgG e IgA, que teriam efeito bloqueador ou protetor. Foi investigada uma provável alteração na regulação da síntese da IgE, com supressão do aumento sazonal desta imunoglobulina. Observou-se, ainda, uma diminuição da reatividade dos basófilos e de sua sensibilidade aos alérgenos, além da redução, *in vitro*, de sua responsividade. Já na "rush" imunoterapia determinados pacientes podem ser dessensibilizados pela toxina por até 5 dias sem qualquer variação na concentração de IgG ou IgE específicas. (3) Entretanto, todos estes possíveis mecanismos permanecem controversos (1, 3, 6, 7).

Estudos apontam para modificações nas células T, com correção da retroalimentação negativa do linfócito T supressor na produção de IgE, e demonstram ser esta uma promissora linha de pesquisa dos mecanismos de dessensibilização aos alérgenos inalatórios (3, 6).

Nas reações alérgicas medicamentosas (especialmente as com antibióticos) mediadas por IgE, injeções de doses progressivamente maiores, num curto espaço de tempo até o nível terapêutico, produzem tolerância clínica que desaparece após o término da terapia, sendo o mecanismo mais provável a inibição de haptenos (8).

ENSAIOS CLÍNICOS

A avaliação da eficácia da IT, desde sua introdução como opção terapêutica, é dificultada pela ausência de padronização das preparações de alérgenos, definições pobres de benefício, variabilidade da percepção de sintomas pelos pacientes, coexistência de outras alergias e de outros desencadeantes inespecíficos.

A seguir, discutiremos sobre alguns estudos de eficácia disponíveis na literatura e que fundamentam as indicações de IT:

Alergia a ácaros da poeira doméstica

Muito embora a relação entre exposição à poeira caseira e a sintomatologia respiratória seja clara, os benefícios do tratamento, quer por higiene ambiental, quer por IT, não são claros, ou seja, nem sempre há redução dos sintomas nessas situações, o que parece se dever à coexistência de outras alergias perenes (alimentos, fungos, pêlos, etc.) ou de desencadeantes não alérgicos (9).

O quadro 1 mostra alguns estudos de eficácia da IT na rinite alérgica por ácaros, avaliando a melhora dos sintomas. Os resultados se baseiam nos sintomas clínicos, testes de provocação e/ou consumo de medicamentos, sendo melhores com extrato de ácaros do que com extrato de poeira doméstica. A sintomatologia tende a reaparecer com a suspensão do tratamento.

Segundo Vervloet et al. (19) e a Sociedade Britânica de Alergia (3), a IT deve ser recomendada a pacientes com alergia a poeira doméstica apenas quando houver necessidade de tratamento local e sistêmico obrigatórios por período prolongado, já que, apesar dos estudos demonstrarem a eficácia do tratamento, são necessários estudos com vacinas padronizadas a fim de monitorizar a segurança e os efeitos adversos.

Alergia a polens

A relação entre a presença de grãos de pólen na atmosfera e o início dos sintomas de alergia é fácil de demonstrar.

Vários ensaios clínicos (quadro 2) têm demonstrado a eficácia da IT com extratos de pólen, no sentido de diminuir a sintomatologia e a reatividade aos testes.

Alguns extratos são amplamente estudados, como os de gramíneas e de erva-de-santiago, enquanto para outros, como os de bétula e cedro-da-montanha, encontramos escassos estudos. Além disso, encontramos poucos estudos com extratos da flora brasileira, o que pode afetar a aplicabilidade dos estudos no nosso meio, em função da variabilidade de espécies encontradas exclusivamente nas diferentes regiões do país. Por outro lado, a qualidade dos extratos utilizados, o esquema terapêutico, as reações cruzadas entre os alérgenos e a sensibilidade dos pacientes influenciam de maneira significativa na eficácia da IT (10).

QUADRO 1 – Estudos de eficácia de IT para rinite alérgica por poeira doméstica

Autor/Ano	Extratos	Tratamento		Grupo	Resultados Clínicos
		IT	Placebo		
D'Souza* 1973	Dpt-aquoso	41	43	a/c	+
Gabriel* 1977	Dpt-aquoso	40	43	a/c	+
Warner* 1978	Dpt-tirosina	23	22	c	+
Blainey* 1984	Dpt-tirosina	17	18	a	+
Scodding* 1986	Dpt-purificado SL	18	18	a	+
Ewan* 1988	Dpt-purificado	17	21	a	+
Corrado* 1989	Dpt-alginato	22	29	a	+
McHugh (9) 1990	Dpt-purif. ou não	20	30	a	+

Adaptado de Vervloet, D. et al., *Lung*, 1990 Suppl:1013-24. In: Vervloet, D. et al., *Lung*, 1990 Suppl:1013-24. Dpt: *Dermatophagoides pteronyssinus*; a: adultos; c: crianças; +: resultados clínicos e de provocação favoráveis.

QUADRO 2 – Estudos de eficácia de IT para rinite alérgica por pólen

Autor/Ano	Extratos	Tratamento		Resultados	
		IT	Placebo	Grupo	Clínicos
Frankland* 1954	gramíneas	99	99	a	+
Lowell* 1965	misto	63	59	a/c	+
Fontana* 1966	erva-de-santiago	35	35	c	-
Norman* 1968	erva-de-santiago	25	26	c	-
Sadan* 1969	erva-de-santiago	13	13	a	+
Sadan* 1969	erva-de-santiago	18	17	c	+
Lichtenstein* 1971	erva-de-santiago	19	21	a	+
Pence* 1976	cedro-da-montanha	17	15	a	+
Vionder* 1976	bétula	38	19	a	+
Weyer* 1981	gramíneas mistas	17	16	a	+
Bousquet (10) 1990	gramíneas mistas	39	18	a/c	+
Creticos (11) 1990	erva-de-santiago/VO	17	17	?	±
Majchel (12) 1992	erva-de-santiago	27	19	a	+
Moreira (13) 1993	gramíneas	23	10	a	-

Adaptado de Vervloet, D. et al., *Lung*, 1990 Suppl:1013-24. In: Vervloet, D. et al., *Lung*, 1990 Suppl:1013-24. a: adultos; c: crianças; ?: ignorado; +: resultados clínicos significativos; -: resultados clínicos sem significância; ±: apenas tendência.

Assim, IT deve ser recomendada aos pacientes com rinite alérgica por pólen que não respondem ao tratamento convencional, levando em conta suas contra-indicações (3).

Alergia a fungos (mofo)

O diagnóstico de alergia respiratória a fungos é difícil, pela falta de padronização dos extratos (contendo esporos, micélios ou ambos), pela antigenicidade cruzada entre as espécies, pela frequência de co-sensibilização e relação pobre entre os sintomas, testes cutâneos, testes de provocação e RAST.

A maioria dos estudos mostra melhora clínica e nos testes de provocação, tanto em adultos como em crianças; porém, a ocorrência de efeitos adversos é muito importante. Apenas um estudo (Horst et al., 1989) não mostrou alta incidência de efeitos adversos. Logo, ainda faltam estudos que possam embasar, com segurança, a indicação de IT para os pacientes com rinite alérgica por fungos (9).

* HORST, M.; HEJJAOU, A.; HORST, V.; MICHEL, F.B.; BOUSQUET, J. Apud VERVLOET, D.; VAN DER BREMPT, X.; CHARPIN, D.; BIRNBAUM, J. Immunotherapy in Allergic Respiratory Diseases. *Lung*, Suppl: 1013-24, 1990.

Alergia a bactérias

Além de não estar completamente comprovado que a alergia a bactérias possa provocar sintomas respiratórios, os raros ensaios clínicos disponíveis não demonstram eficácia do tratamento com extratos de bactérias na rinite alérgica (9).

Alergia a pêlos

Há uma boa correlação entre exposição natural a animais e testes de provocação, pelo menos para gatos, devendo, os pacientes, ter testes cutâneos e/ou RAST positivos para serem considerados alérgicos.

Os poucos ensaios clínicos de IT nesses casos mostram apenas resultados moderados na redução dos sintomas, sendo melhores se os animais forem afastados ou se as exposições forem eventuais e por breve período de tempo. Não há estudos que demonstrem melhora clínica quando da permanência do animal de estimação (9).

O tratamento de escolha na rinite alérgica a pêlos de animais é evitar ao máximo a exposição, levando em conta seu custo-benefício, em função do grande envolvimento emocional que tende a existir entre o paciente e o animal de estimação.

PADRONIZAÇÃO

Para que se possa fazer uso de IT de forma segura, necessitamos saber qual a potência e a composição dos extratos que são utilizados. Com isso, a padronização dos extratos tornou-se essencial.

Várias tentativas de padronização têm sido feitas, como o peso bruto de extrato em relação ao volume ou a estimativa da unidade de proteína nitrogenada, sem que se tenha desenvolvido técnicas confiáveis. Em função disso, a padronização é feita, hoje, por uma grande variedade de métodos (3).

A Organização Mundial da Saúde aceita como preparações padronizadas os extratos de pólen de erva-de-santiago, de gramíneas (*Timothy e Bermuda*) e de bétula, *Dermatophagoides pteronyssimus* e pêlo de cachorro (1). Já as vacinas preparadas a partir de alimentos, penas, materiais sintéticos, bactérias, enzimas e agentes ocupacionais não devem ser usadas, pois não há evidência de sua eficácia e segurança. É recomendado, ainda, que não sejam utilizadas vacinas preparadas com múltiplos extratos, devido à probabilidade de um componente degradar o outro (3).

Quanto à padronização dos testes cutâneos, esta é realizada a partir da aferição da atividade biológica do extrato, por um dos diversos métodos imunológicos disponíveis (imunoelctroforese cruzada, prova de inibição de radioalergossolvente, eletroforese com gel de poliacrilamida-dodecil-sulfato de sódio) (3).

SELEÇÃO DE PACIENTES

A IT é efetiva somente em doenças alérgicas mediadas por anticorpos IgE, sendo contra-indicada na asma e na rinite alérgica não mediadas por esta imunoglobulina. A IT tem sua única indicação absoluta limitada aos pacientes que apresentam severa reação anafilática mediada por IgE induzida por abelha e veneno de vespa (1).

Na utilização da IT, devemos levar em conta as seguintes observações:

- geralmente os pacientes com sensibilidade a múltiplos fatores têm doença mais severa e complexa e respondem menos à IT;
 - durante a vigência da IT o tratamento com outras drogas não deve ser descontinuado sem acompanhamento médico;
 - a remissão é mais freqüente em crianças do que em adultos;
 - por ser bem menos tolerada em crianças pequenas, está raramente indicada abaixo dos 5 anos de idade;
 - a adesão ao tratamento é muito importante; por isso, o paciente deve ter conhecimento sobre o tratamento e seus possíveis riscos, tendo em vista a frequência de reações adversas;
 - dentre as contra-indicações gerais incluem-se pacientes com repetidas reações severas durante o tratamento, gravidez, doenças do sistema imune ou outras condições orgânicas relevantes que tornam mais difícil o manejo das reações adversas (por ex.: doença coronariana; hipertensão; e uso de antagonistas beta-adrenérgicos, pois com estes a reação anafilática é mais severa e refratária ao tratamento com epinefrina) (1, 3).
- No tratamento de pacientes com asma e/ou rinoconjuntivite alérgica, deve-se atentar para os seguintes aspectos:
- evidência de doenças mediadas por IgE e nas quais os alérgenos são considerados os principais agentes;
 - incapacidade de retirar alérgenos do ambiente;
 - inadequação da terapia com drogas ou efeitos adversos intoleráveis de tais tratamentos;
 - disponibilidade de extratos de alérgenos adequados;
 - limitado espectro de sensibilidade a alérgenos;
 - adesão;
 - ausência de nenhuma outra contra-indicação geral (1, 3).

PRECAUÇÕES E PREVENÇÕES

Já que uma significativa proporção de mortes são devidas a erros na dosagem de extratos e tempo de observação, os seguintes procedimentos devem ser cuidadosa-

mente seguidos. Deve haver um *kit* de emergência contendo, no mínimo, adrenalina, corticosteróide injetável, anti-histamínico e deve haver ainda pessoas treinadas para a eventual necessidade de massagem cardíaca e/ou ventilação. É preciso um adequado período de observação após cada injeção, para que reações locais e sistêmicas sejam reconhecidas e tratadas precocemente. Um período de observação de 30 minutos tem sido mais usado, pois não há evidências convincentes de que um período maior altere as taxas de fatalidades porém, deve ser estendido se o paciente relatar sintomas de reações gerais suaves (1, 11, 12).

Tentativas de prever reações adversas em grupos de pacientes com alto risco têm sido feitas com pouco sucesso. Anti-histamínicos profiláticos, às vezes, são utilizados. Quando há história de alto grau de sensibilidade é prática comum no início da IT com doses reduzidas. Se o paciente teve uma recente exacerbação da rinite ou existir uma infecção concomitante, a próxima dose deve ser reduzida a 1/3 (um terço) da anterior. As doses devem ser reajustadas sempre que a última injeção tiver causado reação imediata ou reação local tardia, e/ou anafilaxia e reações sistêmicas menores, ou ainda quando o paciente estiver sintomático durante a primavera (1, 11).

REAÇÕES ADVERSAS

A IT pode induzir uma variedade de efeitos adversos locais e sistêmicos, tanto imediatos (dentro de minutos) quanto tardios (ocorrendo 12 horas após a injeção) (3).

Três tipos de reações alérgicas por injeções subcutâneas de extratos alérgicos têm sido observados: pápula transitória; eritema no sítio da injeção; na fase-tardia, edema e prurido locais, os quais persistem por várias horas ou de um a vários dias (1, 11).

Quase todas as reações sistêmicas ocorrem dentro de 30 minutos depois de uma injeção.

Estes sintomas são: coceira nas palmas das mãos ou outras partes do corpo, espirros, tosse, urticária, angioedema e falta de ar. Reações maiores, como asma aguda ou uma queda na pressão sanguínea (anafilaxia), podem ocorrer (11).

As reações adversas locais são praticamente inevitáveis e não são contra-indicações para o tratamento (1).

MANEJO DAS REAÇÕES ADVERSAS

As reações locais, se muito graves, podem ser manejadas por uma redução temporária na dose. A maioria não necessita de tratamento específico. Reações severas podem ser tratadas com anti-histamínicos ou esteróides (1, 11).

Se o tamanho da pápula (edema e endurecimento) for maior que 3 cm em 20 minutos, a dose poderá ser repetida. Se a reação local for maior que 5 cm, deve-se diminuir a dose 2 vezes para a próxima injeção. Tardiamente (6 a 8

horas), reações locais também podem ocorrer. Quando um paciente comunica uma reação local tardia com 5 cm de tamanho, a próxima dose não poderá ser maior do que a anterior (1, 11).

No primeiro sinal de reação sistêmica, um torniquete poderá ser aplicado acima do sítio da injeção, e administrado epinefrina. Esta poderá ser repetida se melhoras marcantes não ocorrerem dentro de 10 a 15 minutos (11).

Se houver hipotensão, perda da consciência, broncoespasmo, angioedema e urticária, o paciente poderá ser tratado primeiramente com epinefrina (adrenalina IV ou IM), e em seguida aplica-se infusão intravenosa rápida de soluções salinas. Oxigênio por máscara ou cânula poderá ser administrado se houver comprometimento respiratório e circulatório. Anti-histamínicos podem ser usados para alívio sintomático do prurido (1, 11).

Para o tratamento de reações sistêmicas moderadas ou suaves o uso de anti-histamínicos e/ou epinefrina é recomendado, reduzindo a dose 4 vezes para a próxima injeção. Reações asmáticas são tratadas convencionalmente com broncodilatador (agonistas beta-adrenérgicos), oxigênio, infusão lenta de aminofilina IV e corticosteróides. Estridor devido a edema de laringe deve ser tratado com adrenalina inalada ou parenteral, oxigênio, entubação e, raramente, traqueostomia (1, 11).

PROCEDIMENTOS RECOMENDADOS

Os alergenicos podem ser administrados como extratos aquosos, de depósito ou modificados. Uma combinação estável de diferentes alergenicos pode causar dificuldades em conseguir-se uma dose efetiva de manutenção para todo paciente (1).

Os programas de administração "rush" e "cluster" são igualmente eficazes e atingem rapidamente a dose de manutenção, mesmo à custa de um risco aumentado de anafilaxia. Tais programas são utilizados em pacientes que necessitam de proteção aguda ou que não podem pagar por todo o curso de tratamento. Em ambos os tipos de tratamento podem-se usar extratos aquosos (1).

Recomenda-se que:

- as injeções sejam administradas somente sob supervisão médica (3);
- utilize-se a via subcutânea preferencialmente e evite-se a via intravenosa; a utilização das vias oral, nasal, sublingual e inalatória apresenta dados inconclusivos (1);
- após a administração, o paciente permaneça sob supervisão médica por pelo menos 30 minutos (1);
- as injeções sejam usualmente administradas uma a duas vezes por semana até que a dose de manutenção seja alcançada (a tolerância da dose varia de paciente para paciente: para que a dose de manutenção seja alcançada com a administração; enquanto doses altas de manutenção aumentam a eficácia,

doses com extratos mais potentes podem ter mais efeitos adversos) (1);

- os extratos alergênicos, tanto para testes cutâneos quanto para imunoterapia, sejam padronizados biologicamente;
- a dose seja selecionada ou preparada no momento da aplicação da injeção, diminuindo, assim, as oportunidades de erro (3).

Cabe lembrar que a IT é um tratamento longo. O período recomendado é de 3 a 5 anos. De um modo geral o paciente fica livre de sintomas ou estes permanecem substancialmente reduzidos por 1-2 anos (1).

AVANÇOS NOS PROCESSOS DE TRATAMENTO

Podemos esperar avanços referentes à melhor padronização de alergenicos, quanto ao uso de adjuvantes e de preparações de depósito para regular a disponibilidade dos alergenicos e a sua apresentação. Tais mudanças podem levar não somente ao aumento da eficácia da IT como também à diminuição dos efeitos adversos. Provavelmente será também possível monitorar e prever de forma mais efetiva a probabilidade de reações adversas através da medida de anticorpos IgG específicos no primeiro mês da imunoterapia e também da modulação da resposta imune mediada por IgE pelo uso de alergenicos modificados (1).

CONCLUSÃO

De acordo com os dados expostos anteriormente, cabe enfatizar que a imunoterapia deve ser utilizada de forma criteriosa. Salientamos que esta forma de tratamento só deve ser empregada em pacientes cuja indicação esteja bem estabelecida e para aqueles alergenicos cuja eficácia foi realmente comprovada. Tendo em vista a frequência e a gravidade dos possíveis efeitos adversos e as dificuldades de seu manejo, salienta-se ainda a importância da adesão ao tratamento, fator este potencialmente limitante ao uso da IT como opção de tratamento da Rinite Alérgica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION / INTERNATIONAL UNION OF IMMUNOLOGICAL SOCIETIES WORKING GROUP. Current Status of Allergen Immunotherapy (Shortened Version Report). Lancet, feb: 259-61, 1989.
2. JUNIPER, E.F.; KLINE, P.A.; RAMSDALE, E.H.; HARGREAVE, F.E. Comparison of the efficacy and side effects of aqueous steroid nasal spray (budesonide) and allergen-injection therapy (Pollinex-R) in the treatment of seasonal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol, 85 (3): 606-611, 1990.
3. BRITISH SOCIETY OF ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY. Injection Immunotherapy (Results of a Working Party). Br Med J, 307: 919-23, 1993.

4. BRITISH SOCIETY FOR ALLERGY AND CLINICAL IMMUNOLOGY WORKING PARTY ON ALLERGEN IMMUNOTHERAPY. Position paper. Clin. Exp. Allergy, Suppl 3, 23, 1993.
5. BOUSQUET, A.; HEJJAOU, A.; MICHEL, F. Recent advances in specific immunotherapy for allergic rhinitis. Clinical and Experimental Allergy, Suppl 1, 21: 259-261, 1991.
6. BRUNET, C.; BÉDARD, P.M.; LAVOIE, A.; JOBIN, M.; HÉBERT, J. Allergic rhinitis to ragweed pollen-Reassessment of the effects of immunotherapy on cellular and humoral responses. J. Allergy Clin. Immunol, 89 (1):76-86, 1992.
7. NORMAN, P.S. Immunotherapy for nasal allergy. J. Allergy Clin. Immunol., 1 81 (5): 992-996, 1988.
8. LJUNGSTROM, K.G.; RENCK, H.; GRUBER, U.F., et al. Prevention of dextran-induced anaphylactic reactions by hapten inhibition: a Scandinavian multicentre study. Acta Chir. Scand., 149: 341-60, 1983.
9. VERVLOET, D.; VAN DER BREMPT, X.; CHARPIN, D.; BIRNBAUM, J. Immunotherapy in Allergic Respiratory Diseases. Lung, Suppl: 1013-24, 1990.
10. McHUGH, S. M.; LAVELLE, B.; KEMENY, D.M.; PATEL, S.; EWAN, P.W.A. Placebo-controlled trial of Immunotherapy with two extracts *Dermatophagoids pteronyssinus* in allergic rhinitis, comparing clinical outcome with changes in antigen-specific IgE, IgG, and IgG subclasses. J. Allergy Clin. Immunol, 86 (4):521-31, 1990.

11. NORMAN, P.S.; VAN METRE, T.E. The safety of allergenic Immunotherapy. J. Allergy Clin Immunol, 85 (2): 522-525, 1990.
12. BOUSQUET, J.; HEJJAOU, A.; SOUSSANA, M.; MICHEL, F.-B. Doubleblind, placebo-controlled Immunotherapy with mixed grass-pollen allergoids. J. Allergy Clin. Immunol. 85 (2): 490-97, 1990.
13. CRETICOS, P.S.; NACLERIO, R.M.; ADKINSON, N.F.; NORMAN, P.S.; Efficacy, safety and kinetics of oral ragweed immunotherapy in the treatment of allergic seasonal rhinitis. J. Allergy Clin. Immunol. Abstracts of The American Academy of Allergy & Immunology, 46th Annual Meeting, Baltimore, Maryland, March 23-28, 1990.
14. MAJCHEL, A.M.; PROUD, D.; FREIDHOFF, L.; CRETICOS, P.S.; NORMAN, P.S.; NAGLERIO, R. M. The nasal response to histamine challenge: effect of the pollen season and immunotherapy. J. Clin. Immunol, 90 (1):85-91,1992.
15. MOREIRA DA SILVA, J.P.; RODRIGUES, J.; DELGADO, L.; CARBALLA, F.; CUESTA, C.; PORTELLA, I.; AZEVEDO, M. Grass pollen immunotherapy: effects on bronchial hyperreactivity nasal eosinophils recruitment and specific IgE. J. Allergy Clin Immunol. Abstracts of The 50th Anniversary of The American Academy of Allergy & Immunology, 49th Annual Meeting, Chicago, Illinois, March 12-17, 1993.