



•NOVA•  
UCSAL

**UNIVERSIDADE CATÓLICA DO SALVADOR  
FACULDADE DE ENFERMAGEM**

**SHIRLEY CRISOSTOMO DE OLIVEIRA**

**RESULTADO ESPERADO NA IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA PARA RINITE  
ALÉRGICA**

Salvador – BA

2017

**SHIRLEY CRISOSTOMO DE OLIVEIRA**

**RESULTADO ESPERADO NA IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA PARA RINITE  
ALÉRGICA**

Artigo científico apresentado à disciplina de TCC II do Curso de Enfermagem da Universidade Católica de Salvador, como parte dos requisitos para aquisição do título de Bacharel em Enfermagem.

Linha de pesquisa de Saúde do Adulto

Orientadora: Prof<sup>(a)</sup> Juanita Rocha

Salvador – BA

2017

# RESULTADO ESPERADO NA IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA PARA RINITE ALÉRGICA

Shirley Crisostomo de Oliveira<sup>1</sup>

Prof<sup>(a)</sup> Juanita Rocha<sup>2</sup>

## RESUMO

**INTRODUÇÃO:** A imunoterapia específica para alérgenos é geralmente segura e bem tolerada quando usada em pacientes apropriadamente selecionados. É uma terapia que visa reduzir o grau de sensibilização e consequentemente a inflamação tecidual característica da RA, recomendação que deve ser baseada em alguns aspectos principais como a comprovação da sensibilização alérgica mediada por IgE, relevância da alergia no desencadeamento de sintomas do paciente e disponibilidade do extrato alergênico padronizado para o tratamento. **OBJETIVOS:** Identificar quais benefícios, são possíveis na patologia RA, com o uso da Imunoterapia específica nos pacientes. **METODOLOGIA:** Trata-se de uma pesquisa bibliográfica com abordagem qualitativa apresentada descritivamente comparando as convergências e divergências entre os autores pesquisados nas bases de dados LILACS (Literatura Latino Americana) em crônicas de saúde, SCIELO (Scientific Electronic Library) online e acervo da biblioteca da UCSAL no período de 2007 a 2017. **RESULTADOS:** buscase como resultados identificar a sistemática da imunoterapia específica em pacientes diagnosticados com rinite alérgica, mecanismos de ação e imunização e principalmente a resposta de imunização do paciente frente ao tratamento. **CONSIDERAÇÕES FINAIS:** A imunoterapia em conjunto com as medidas de higiene ambiental, vem sendo afirmado por vários autores como a única estratégia terapêutica capaz de modificar a evolução da patologia alérgica, com efeitos benéficos.

**PALAVRAS-CHAVES:** Rinite alérgica. Patologia alérgica. Alérgenos. Imunoterapia específica.

---

<sup>1</sup> Graduanda de Enfermagem da Universidade Católica do Salvador.

<sup>2</sup> Enfermeira. Docente do Curso de Enfermagem da Universidade Católica do Salvador.

# EXPECTED RESULTS IN SPECIFIC IMMUNOTHERAPY FOR ALLERGIC RHINITE

Shirley Crisostomo de Oliveira<sup>3</sup>

Prof<sup>(a)</sup> Juanita Rocha<sup>4</sup>

## ABSTRACT

**INTRODUCTION:** Immunotherapy specific for allergens is generally safe and well tolerated when used in appropriately selected patients. It is a therapy that aims to reduce the degree of sensitization and consequently the tissue inflammation characteristic of RA, a recommendation that should be based on some main aspects such as the proof of allergic sensitization mediated by IgE, relevance of allergy in the triggering of patient's symptoms and availability of standardized allergen extract for the treatment. **OBJECTIVES:** To identify which benefits are possible in RA pathology, with the use of specific immunotherapy in patients. **METHODOLOGY:** This is a bibliographical research with a qualitative approach presented descriptively comparing the convergences and divergences between the authors searched in the databases LILACS (Latin American Literature) in health chronicles, SCIELO (Scientific Electronic Library) online and collection of the library of the UCSAL in the period from 2007 to 2017. **RESULTS:** the results sought to identify the specific immunotherapy system in patients diagnosed with allergic rhinitis, mechanisms of action and immunization, and especially the immunization response of the patient to the treatment. **FINAL CONSIDERATIONS:** Immunotherapy combined with environmental hygiene measures has been affirmed by several authors as the only therapeutic strategy capable of modifying the evolution of allergic pathology, with beneficial effects.

**KEYWORDS:** Allergic rhinitis. Allergic pathology. Allergens. Specific immunotherapy

---

<sup>3</sup> Nursing undergraduate from the Catholic University of Salvador.

<sup>4</sup> Nurse Teacher of the Nursing Course at the Catholic University of Salvador

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>4</b>
<b>2 METODOLOGIA.....</b>	<b>6</b>
<b>3 RESULTADOS E DISCUSSÃO .....</b>	<b>7</b>
<b>3.1 Método do tratamento.....</b>	<b>7</b>
<b>3.2 Os benefícios no uso da ITE .....</b>	<b>8</b>
<b>4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>16</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>17</b>

## 1 INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas representam um problema de saúde significativo, atingindo cerca de um milhão de pessoas mundialmente. Com um ritmo de crescimento acelerado nas últimas décadas, em decorrência deste crescimento desenfreado e dramático há uma estimativa de que sua prevalência chegue a cerca de 4 milhões de pessoas até o ano de 2050, aumento especialmente problemático em crianças, devido ao prognóstico da patologia crônica e, frequentemente, agravante (LEAL et al., 2015; LARSEN, BROGE, JACOBI, 2016).

Entre estas doenças segundo os autores Ibiapina et al. (2008) e Pajno et al. (2017) encontra-se a Rinite Alérgica (RA) que é constituída por uma inflamação da mucosa nasal desencadeada pela exposição à alérgenos, exposição que resulta em uma resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE), que libera substâncias vasoativas de mastócitos (histamina), que classifica os sintomas em perenes ou sazonais.

A imunoterapia pode definida como um termo médico que se refere ao tratamento da doença através da indução, aumento ou supressão da resposta imunitária. As imunoterapias projetadas para provocar ou amplificar uma resposta imunitária podem ser qualificadas como imunoterapias de ativação. O crescimento do número de enfermos e da sensibilização a alérgenos na RA, nas últimas décadas, pode ser esclarecido por diversas razões, dentre os quais, o melhor reconhecimento da doença; maior reatividade imunológica; maior explanação ambiental; mudanças no estilo de vida, com maior permanência em áreas fechadas e alterações dos hábitos alimentares; contribuição de fatores infecciosos e socioeconômicos e concentração intensificada de poluentes externos (NEWSFARMA, 2014; ARAÚJO et al., 2008).

A imunoterapia específica (ITE) é empregada há muito tempo, foi descrita no início do século XX, por *Noon do St. Mary's Hospital* de Londres (AISSA et al., 2016). Decorria o ano de 1911 quando, em Londres, *Leonard Noon e Freeman* descreveram pela primeira vez o sucesso terapêutico obtido com a ITE no tratamento da rinite alérgica sazonal. *Noon* visava conseguir uma vacina no combate às toxinas transportadas pelo ar. (LARSEN, BROGE, JACOBI, 2016). Desencadeando diversas investigações subsequentes, levando em 1954, à publicação do primeiro estudo duplamente cego e contra placebo realizado por *William Frankland*. Doravante os anos, muitos investigadores têm feito e continuam a fazer contribuições marcantes neste campo, que visam melhorar cada vez mais esta ferramenta terapêutica (COREN, 2014; SILVA, 2015; DIAS et al., 2013).

As doenças alérgicas representam um problema de saúde global e crescente, que tem aumentado em todo o mundo nos últimos anos. A alergia resulta de uma interação complexa entre fatores ambientais e genes. (DOCENA, 2016; BURKS et al., 2013). Sua prevalência nos Estados Unidos é de cerca de 15% com base em diagnósticos médico e até 30% com base em sintomas auto-relatados (PAJNO et al., 2017; KAPPEN et al., 2017). Na Europa, a prevalência varia entre 17% e 29%, com uma prevalência global de 23%. No Brasil, estima-se que 20% da população sejam acometidos pela doença, sem distinção por sexo ou raça, o pico de prevalência da rinite alérgica (RA) e de rinoconjuntivite alérgica, é de 10% a 30%, na população de escolares na faixa de 13 a 14 anos, dados obtidos por meio de questionários padronizados do estudo *ISAAC* (Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância), que tem como premissa avaliar a prevalência e evolução das patologias alérgicas por meio de um questionário escrito e padronizado (PASTORINO, 2013).

A rinite é uma das patologias alérgicas mais prevalentes, tendo importância clínica, social e econômica crescente com os passar dos anos. Tem sido descrita uma estreita relação entre a rinite e a asma alérgicas, constituindo a patologia, por si só, um risco relativo para o aparecimento de asma. Em busca do tratamento das patologias alérgicas, a imunoterapia específica tem uma eficácia clínica reconhecida, uma terapia que consiste na administração sistêmica de uma vacina, composta por combinações específicas de extratos, alergênicos. Em que a reatividade alérgica é reduzida por longo prazo, exposição repetida regular ao alérgeno relevante. Esta exposição pode ocorrer através de injeção como imunoterapia subcutânea (SCIT) ou pela via transmucosa em imunoterapia sublingual (SLIT), resultando em uma redução na rinite e sintomas de asma e exigência de medicação (DIAS et al., 2013; SMITH, KETTE, 2017).

Tratamento que visa a dessensibilização específica ao alérgenos causal, alterando o procedimento da resposta alérgica, de modo a induzir tolerância ao contato com o alérgenos (tolerância imunológica). Assim, o tratamento evitará que o doente desencadeie sintomas quando tiver ou for exposto aos alérgenos no seu meio ambiente.

A ITE em tratamento das patologias alérgicas, comprovadamente mostra uma mudança no curso natural da doença, prevenindo o aparecimento de sensibilizações que aumentam gradualmente, desde a infância até à idade adulta, terapia que vem sendo amplamente utilizada, estima-se que o seja em apenas cerca de 70% dos doentes com Rinite Alérgica. Esta subutilização acontece principalmente por falta de acordo quanto à eficácia documentada, dados insuficientes relativamente ao seu custo-benefício, diferente proporção e nível educacional dos médicos responsáveis por tratar patologias alérgicas, falta de

conhecimento da ITE na população, em geral, dispersa disponibilidade de produtos para aplicação e seleção variável de potenciais doentes responsivos à terapêutica. (NEWSFARMA, 2014; BATISTELLA et al., 2009; DIAS et al., 2013; STEVELING-KLEIN, 2016)

Este estudo é sem dúvida de suma importância para todos os que trabalham na imunização das patologias alérgicas, ou até mesmo para aqueles que desejam se informar dos tratamentos utilizados na RA, assim como, na imunoterapia específica que atualmente tem conseguido positivamente tratar a patologia. Este estudo tem por objetivo identificar os benefícios alcançados no tratamento da rinite alérgica através do uso da imunoterapia específica.

Neste contexto a pesquisa tem como objetivo analisar a ação positiva da imunoterapia específica no tratamento de pacientes com RA, confirmado com os diversos estudos bem desenhados nos últimos anos; decorrente aos tratamentos pertinentes a patologia alérgica e seus benefícios alcançados.

A pesquisa tem como justificativa compilar dados que evidenciam a ação positiva em tratamento de pacientes com Rinite Alérgica, no que concerne o conhecimento científico, e profissional em relevância à profissão de enfermagem o estudo sobre imunoterapia específica e benefícios na patologia, foi argumento que denotou a pesquisa, através de um levantamento bibliográfico.

## **2 METODOLOGIA**

O presente estudo é constituído por uma revisão de literatura do tipo narrativo, cuja abordagem é de natureza qualitativa e de caráter descritivo. O campo empírico deste estudo é o Tratamento a base de Imunoterapia Específica aplicada na Rinite Alérgica.

Trata-se de uma pesquisa bibliográfica com abordagem qualitativa apresentada descritivamente comparando as convergências e divergências entre os autores pesquisados nas bases de dados Literatura Latino Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS), *Scientific Electronic Library Online (SCIELO)*.

Foram considerados como critérios de inclusão, artigos publicados no período de 2007 a 2017, disponíveis na íntegra e publicado na língua portuguesa e inglesa. Além disso, consideraram-se apenas estudos com relevância científica e que atende ao recorte do estudo.

Foram pesquisados 147 artigos e documentos pertinentes ao tema em línguas nacionais e estrangeiras, para a composição do artigo foram utilizados 50 artigos e



documentos por terem relevância com a pesquisa, os 97 artigos e documentos foram excluídos por terem poucas informações relacionadas ao tema principal do artigo.

### **3 RESULTADOS E DISCUSSÃO**

A imunoterapia específica (ITE) com alérgeno foi introduzida, na prática médica para o tratamento de rinite alérgica e é recomendada em diretrizes nacionais e internacionais, como terapêutica específica para as rinites alérgicas, com potencial curativo. Esse tratamento consiste em ministrar quantidades gradativas de um extrato alergênico no indivíduo alérgico para aperfeiçoar os sintomas relacionados à exposição subsequente ao mesmo alérgeno, impedindo a anafilaxia (BERTONI, 2017; SOLÉ, SAKANO, 2012; COREN, 2014).

Para Silva (2008) a adesão do paciente a imunoterapia é determinante de seu sucesso, é muito variável, e está relacionada diretamente a muitos fatores, como:

- Compreensão do paciente com relação à patologia alérgica, seus mecanismos, a ação e o papel dos fármacos de alívio e de controle e a ação da imunoterapia, cujos efeitos clínicos demoram alguns meses a serem percebidos;
- Tolerância à dor das injeções subcutâneas, que é comumente boa, mas variável;
- Facilidade de acesso a locais adequados para a administração, no caso da imunoterapia injetável;
- Custos do tratamento, elevados nas fases iniciais, de indução, quando cada série da imunoterapia pode durar de 5 a 10 semanas, e progressivamente menores nas fases de manutenção, onde as séries duram de 2 até 6 meses, de acordo com o esquema de doses utilizado.

#### **3.1 Metodologia do tratamento**

O tratamento imunoterápico é uma estratégia terapêutica relevante e eficiente capaz de modular aspectos imunológicos da patologia através de mecanismos envolvendo a resposta imune celular quanto humoral. As sustentações do tratamento da patologia alérgica (rinite e/ou asma) são a evicção alergênica, a terapêutica farmacológica (anti-inflamatória e/ou anti-sintomática) e a imunoterapia específica com alérgenos com o objetivo de atenuar o nível de sensibilização, portanto, a resposta inflamatória na mucosa nasal (BATISTELLA et al., 2009; NOGUEIRA, PIRES, 2009).

A Imunoterapia específica tem como indicação em pacientes não controlados com a farmacoterapia convencional, naqueles que não desejam fazer uso de medicação contínua ou nos quais os possíveis efeitos colaterais indesejados possam ser potencializados. Também nos casos em que não é possível afastar o alérgeno. Terapeuticamente deve ser aplicada em pacientes sensibilizados através de testes cutâneos ou IgE específica, por alergologistas e em locais aptos a tratar eventuais reações sistêmicas. Tem sido reconhecida a habilidade de preservar um resultado benéfico mesmo após a sua suspensão, de transformar a história natural da doença alérgica e de acautelar o surgimento da asma em patologias com rinite ou o aparecimento de novas sensibilizações, tanto que todos os trabalhos os mostram inequivocamente (FONSECA et al., 2015; NOGUEIRA, PIRES, 2009).

A administração de ITE pode ser por via subcutânea, via sublingual ou oral, com esquemas de administração como o clássico, o *cluster*, os esquemas acelerados, em *rush* ou mesmo ultrarrápidos (*ultra-rush*), consentindo uma administração mais célere, atingindo a fase de manutenção, em até menos de uma hora, o que favorece a adesão ao tratamento e acelerar o início do efeito benéfico dos tratamentos específicos (ARÊDE et al., 2013).

O extrato alergênico pode ser administrado essencialmente por duas vias: por injeção subcutânea, a mais estabelecida e habitualmente de periodicidade mensal, e a via sublingual (gotas ou comprimidos) habitualmente de periodicidade diária, igualmente eficaz para alguns alergênicos já estandardizados. Estas terapias podem ter efeitos muito duradouros, por vezes mesmo para a toda a vida, mas devem ser instituídos sob vigilância estrita de pessoal treinado e do médico da especialidade, dado o risco de agudização dos sintomas em determinadas fases do tratamento ou da doença alérgica. Adicionalmente, a imunoterapia pode prevenir o aparecimento de novas sensibilizações e o desenvolvimento de asma em crianças com rinite alérgica, quando avaliadas uma década ou mais após a suspensão do tratamento (NEWSFARMA, 2014).

### **3.2 Os benefícios no uso da ITE**

A imunoterapia específica na rinite alérgica tem benefícios persistentes após sua descontinuação que podem durar vários anos, e pode reduzir o risco de desenvolvimento futuro de asma em pacientes com rinite alérgica isolada, constituindo-se, desta forma, numa estratégia útil para evitar o desenvolvimento da marcha atópica nestes pacientes (SILVA, 2008).

A imunoterapia alergênica é uma forma de medicação parenteral (subcutânea) ou oral (sublingual), projetada para prevenir ou diminuir uma reação alérgica. Seu mecanismo de ação é baseado na produção do corpo de diferentes anticorpos para um antígeno dependendo de como o antígeno é introduzido no corpo. Imunoterapia alérgica induz tolerância imunológica e muda o curso da doença. É tipicamente usado em indivíduos após um ensaio de tratamento conservador, quando a evitação e os medicamentos foram encontrados para ser inadequada (LUKAN, 2017).

A imunoterapia específica é uma das pedras angulares do tratamento da alergia respiratória, juntamente com o tratamento farmacológico e a prevenção de alérgenos. Desde a sua introdução há um século, a imunoterapia específica foi administrada subcutaneamente (imunoterapia subcutânea [SCIT]), mas nas últimas décadas, a imunoterapia sublingual (SLIT) foi gradualmente introduzida, na prática clínica, com o objetivo primário de melhorar a segurança e conveniência. A eficácia do SLIT foi demonstrada em numerosos ensaios clínicos e confirmada por várias meta-análises (MAROGNA et al., 2010).

Mais recentemente, a administração sublingual de extratos de alérgenos tornou-se popular em muitos países europeus e também demonstrou eficácia tanto em rinite alérgica como em asma brônquica. A imunoterapia subcutânea (SCIT) tem sido o modo convencional de terapia para pacientes com rinoconjuntivite alérgica sazonal (ARC) e asma mais leve que não responde à farmacoterapia (AISSA et al., 2016).

A via de administração de imunoterapia específica mais comumente para alérgenos é a imunoterapia subcutânea (SCIT), que envolve a injeção subcutânea do alérgeno. Embora, é amplamente utilizado para o tratamento da alergia, não é aceito como uma terapia de rotina, especialmente para crianças com alergia alimentar. Proporcionando sucesso a longo prazo no tratamento da rinite alérgica, pode haver muitas barreiras à sua conclusão. Uma vez que a SCIT requer uma supervisão rigorosa por um médico devidamente treinado, requer muitas visitas ao médico durante o período de tratamento de 3 a 5 anos (DOCENA, 2016; HOCHFELDER, PONDA, 2013).

A imunoterapia deve ser administrada no ambiente permitido para imediata identificação e tratamento de reações antagônicas. As injeções de imunoterapia devem ser administradas por equipes com formação e experiência, como também nos locais com equipados, reconhecendo e tratando possíveis reações, como a anafilaxia. Os pacientes devem permanecer no local pelo menos minutos após a administração da injeção ou injeções de imunoterapia para possíveis reações (MORAIS-ALMEIDA et al., 2014).

A SCIT é composta por duas fases: a fase de indução/iniciação e a fase de manutenção. A primeira fase consiste em administrar doses crescentes para induzir tolerância de forma lenta e segura, avaliando a sensibilidade do doente ao tratamento. Esta fase prolonga-se até ser encontrada a dose máxima tolerada ou a dose máxima recomendada, a que for atingida primeira. Essa dose é então usada na fase de manutenção, é considerada terapeuticamente eficaz sem reações adversas locais ou sistêmicas relevantes (FERREIRA, 2016).

A fase de indução, no esquema convencional, implica administração semanal de aumento gradual das doses durante um período variável conforme as vacinas. Os esquemas acelerados, como o *rush* ou o *cluster*, requerem a administração de várias injeções de doses crescentes num único dia. Os esquemas acelerados têm a vantagem de alcançar mais rapidamente a dose terapêutica, mas podem estar associados a um risco aumentado de reação sistêmica (MORAIS-ALMEIDA et al., 2014).

Segundo o Protocolo de Rinite Alérgica (2012) é indicada para pacientes não controlados com a farmacoterapia convencional, em pacientes que não querem usar a medicação contínua ou naqueles pacientes que os efeitos colaterais indesejados possam ser potencializados. Também nos, em que não é possível afastar o alérgeno, e naqueles em que a manifestação da patologia acontece na maior parte ou no ano todo.

De acordo com as diretrizes ARIA (Rinite alérgica e seu impacto na asma) (2008), está indicado para o tratamento de moderada a graves sintomas intermitentes ou persistentes de RA, especialmente, naqueles que não respondem bem à farmacoterapia. Os extratos alergênicos estão disponíveis para polens de capim, ácaros da poeira da casa; mofo e pêlos de animais. Os extratos normalizados devem ser utilizados na prática clínica, uma vez que a eficácia e a segurança do ITE dependem estritamente da qualidade dos extratos.

As informações clinicamente relevantes para a avaliação da eficácia da imunoterapia no controle da Rinite e outras patologias alérgicas são uma redução dos sintomas e uma diminuição da ingestão de medicamentos. No idoso a eficácia deste tratamento pode ser menor, sobretudo se associado a um longo tempo de evolução da doença alérgica. As comorbidades e o uso de certos medicamentos podem aumentar o risco da imunoterapia, o que acontece com maior frequência em pacientes da melhor idade (EXPRESSIONS DE IMUNOTERAPIA ALERGÉNICA, 2007; NEWSFARMA, 2015; MORAIS-ALMEIDA et al., 2014).

A imunoterapia para alergia respiratória requer 2-3 anos de tratamento para a eficácia duradoura. A imunoterapia subcutânea é eficiente para a rinite alérgica sazonal originada dos

polens de flores, de gramíneas, arbusto e árvores. A imunoterapia anti-ácaros, baratas e fungos-do-ar para asma e rinite alérgica na maioria dos casos é eficaz no tratamento correto (BERTONI, 2010).

O mecanismo modulador da imunoterapia específica, quando propriamente prescrito, e com uma duração de tratamento apropriado, leva a eficácia clínica evidenciada nos estudos, com segurança longitudinal e com efeitos que persistem além da decisão clínica de interrupção do tratamento (MORAIS-ALMEIDA et al., 2014).

A imunoterapia com alérgenos subcutâneos tem sido extensivamente avaliada em alergia respiratória, uma vez que esta foi a principal indicação da imunoterapia para alérgenos. (CARDONA; LUENGO, 2016)

Segundo a literatura disponível, a imunoterapia deve ser feita em longo prazo. Ao aderir à terapia com materiais corretos, são poucos os casos de reações adversas. O acompanhamento clínico do paciente deve ser efetuado periodicamente em relação à necessidade dos medicamentos, frequência e intensidade dos sintomas além da qualidade de vida do paciente. Os pacientes devem orientar-se dos tipos de imunoterapia acompanhadas de riscos e efetuada por médicos com capacitação. As contraindicações são para: pacientes com imunodeficiências, doença coronariana, pacientes usando betabloqueadores e portadores de patologias autoimunes (KAPPEN et al., 2017; JÚNIOR, MION, ROCHA, 2008).

O sucesso da terapêutica imunoterápica está sujeito à qualidade, da dose de administração e esquema de emprego do antígeno alergênico. O esquema terapêutico deve ser adequado ao grau de intensidade de sensibilização do paciente, sempre se iniciando em soluções mais diluídas e passando paulatinamente para o emprego de doses mais concentradas de antígenos alergênicos específicos. (KAPPEN et al., 2017).

A principal via de administração da imunoterapia específica é a subcutânea. Recentemente, sido demonstrada a eficácia da imunoterapia via sublingual (SLIT), desde que sejam utilizadas doses de alérgenos entre 50 e 100 vezes maiores do que as empregadas por via subcutânea. A resposta imune às vacinas depende de uma série de fatores, como tipo de antígeno, conservação dos imunobiológicos, genética, idade e estado imunológico do receptor (CHEN, ZHOU, YANG, 2017; FERREIRA, 2015).

Docena (2016) avalia que a SLIT envolve a colocação frequente de menos de microgramas de alérgeno em solução ou na dissolução de comprimidos sob a língua, onde é mantido por vários minutos antes de cuspir ou deglutição. Em seguida, é administrada uma dose diária de alérgenos com uma quantidade gradualmente crescente de alérgeno ao longo de

um período de dias ou semanas. As análises confirmaram a eficácia e a segurança da terapêutica sublingual para a rinite alérgica com benefícios em longo prazo (1-2 anos).

O SLIT na atualização da ARIA em 2010 foi recomendado para adultos com RA devido ao pólen (com recomendação fraca e qualidade moderada da evidência) ou ácaros da poeira doméstica (recomendação fraca e baixa qualidade da evidência). Esta recomendação é devido ao alto valor em aliviar os sintomas e valor relativamente baixo para evitar efeitos adversos e custos. Em crianças com RA devido ao pólen, a SLIT é recomendada com fraca recomendação e qualidade moderada da evidência. Mas, em crianças sensíveis a ácaros, sugeriu não administrar SLIT fora de clínicas altamente preparadas (recomendação fraca e baixa qualidade da evidência) (ABOSHADY; ELGHANAM, 2014).

A Imunoterapia específica tem tolerado avanços significativos na sua composição, com redução de riscos e melhoria da eficácia terapêutica. Também se tem registrado progresso nas vias e esquemas de administração. Além da administração por via subcutânea (com esquema clássico ou *cluster*) e sublingual, futuras administrações por via intralinfática e intradérmica afiguram-se promissoras (NUNES, 2011).

A duração do tratamento é deliberada a partir de estudos com imunoterapia injetável, que comprovaram o tempo necessário para ocorrerem às alterações imunológicas responsáveis pelos seus efeitos, em geral, nos primeiros três meses, o tempo de uso e as alterações clínicas significativas, com redução de sintomas, de uso de medicamentos e melhora na qualidade de vida, em geral, entre 3 e 6 meses, e o tempo necessário de tratamento para que os efeitos alcançados sejam duradouros mesmo após a sua suspensão, que é de 3 a 5 anos (SILVA, 2008).

Com efeito, preventivo no desenvolvimento de novas sensibilizações alérgicas, além de prevenir a progressão de rinoconjuntivite alérgica para asma, específica quando realizada para o alérgeno positivo no teste cutâneo de leitura imediata e inespecífica quando não tem essa especificidade. Esses procedimentos são excludentes. Trabalhos realizados indicam que a imunoterapia específica tem o potencial de reduzir significativamente os sintomas e o uso de medicação, além de impedir a progressão da patologia alérgica para um quadro clínico mais severo da doença (FERREIRA, 2015; LOURENÇO et al., 2008; BOUSQUET et al., 2012).

De acordo com pesquisas realizadas por Araújo (2008) e seus colaboradores estima-se que 20% da população mundial sofram de patologias alérgicas e nas últimas três décadas tem-se observado um crescimento na prevalência das alergias, principalmente em países industrializados. Em um estudo conduzido no Brasil o qual utilizaram o questionário

padronizado para diagnóstico populacional, o “*International Study of Asthma and Allergy in Childhood*” (ISAAC, 2015), a frequência da patologia é alarmante.

Em pacientes com rinite alérgica, a ITE pode possibilitar benefícios estáveis, após sua descontinuação, associada à redução do risco de desenvolvimento de asma. A imunoterapia pode reduzir permanentemente as respostas imunológicas anormais da rinite alérgica e curar os sintomas nasais, mesmo após o fim do tratamento, além de impedir o início de novas sensibilizações (COHON et al., 2011; LOURENÇO et al., 2008).

Icorvaia et al. (2012) determinam que baseado em dados epidemiológicos é possível notar uma alta e crescente prevalência de rinite alérgica (RA) em todo o mundo, particularmente frequente em crianças, nas quais a doença atípica geralmente começa com dermatite atópica e depois se desenvolve em alergia respiratória (AR) e asma pelo quadro da chamada "marcha alérgica".

Segundo Seba e Mendes (2014) a imunoterapia alérgeno-específica deve ser individualizada e personalizada a partir de testes cutâneos ou laboratoriais de quantificação de IgE específica (RAST), permeando uma inequívoca avaliação qualitativa e quantitativa do perfil de hipersensibilidade aos alérgenos.

Para Lourenço et al. (2008) a qualidade na fabricação de extratos alergênicos, mais purificados nas últimas décadas, a melhor concepção dos mecanismos de ação da imunoterapia, a segurança para a saúde do paciente e a padronização dos extratos e vias de administração têm validado o uso de vacinas dessensibilizantes.

Segundo Parascos Dracoulakis (2017) os benefícios da imunoterapia com alérgenos podem ser comparados com os cuidados padrão com medicamentos, como anti-histamínicos e corticosteroides intranasais para rinite alérgica, e corticosteroides inalados e broncodilatadores para asma. No entanto, existem poucas comparações diretas, e muitos ensaios envolveram pacientes que foram inadequadamente controlados por medicação padrão e incluíram medicação de resgate no braço de controle.

Segundo Rodrigues, Santis e Arrobias (2009) embora haja um crescente número de usos da SLIT em países europeus, a imunoterapia convencional administrada por via SC, permanece, atualmente, como a forma com maior experiência clínica no uso e maior quantidade e qualidade de evidências científicas relacionadas à sua eficácia.

Na literatura internacional, segundo estudos de Reisacher et al. (2016), há confusões entre os conceitos de adesão e persistência terapêuticas, referindo a adesão como a persistência no tratamento e não como o cumprimento da regularidade recomendado para o tratamento. Não foi localizado na literatura internacional nenhum outro estudo que realizasse

uma quantificação dos volumes efetiva e cumulativamente administrados, comparando com os volumes programados, forma singular de avaliar a adesão efetiva à SCIT.

Embora a imunoterapia específica para alérgenos represente a única opção de modificação imunológica e curativa disponível para pacientes com alergia respiratória, o cronograma ótimo para imunoterapia subcutânea específica ainda é desconhecido. Todas as injeções são administradas pelo médico, pois há um pequeno risco de induzir reações alérgicas, que podem se tornar graves ou mesmo fatais se não forem tratadas prontamente e adequadamente. Dois grandes grupos de cursos de tratamento parenteral são utilizados na prática clínica: intermitente (pré-sazonal) ou contínuo (durante um ano) (LUKAN, 2017).

Para Takeomi et al. (2017) a imunoterapia específica para alérgenos (AIT) é realizada pela administração de concentrações crescentes de alérgenos (fase de consolidação) até doses de manutenção, principalmente, por via subcutânea, epicutânea, oral, sublingual ou, recentemente, por via intralinfática. O tratamento de imunoterapia para alérgenos visa induzir alterações na resposta imune de indivíduos alérgicos, desenhando um estado de tolerância alérgica específica, que contribui com um efeito curativo durante um longo período de tempo.

Com base na diretriz de prática clínica sobre a rinite alérgica, a SLIT deve ser usada em pacientes com resposta inadequada a outros tratamentos farmacológicos, como anti-histamínicos e corticosteroides nasais. A eficácia dos fármacos SLIT na redução dos sintomas de asma alérgica continuam presente e não bem controlada não sendo demonstrada de forma conclusiva (HEALTHNET, 2016).

Segundo Marogna et al. (2010) uma vez que o efeito desapareceu, nos últimos anos, o efeito de longa duração foi demonstrado para SLIT, e é agora também conhecido que a duração do efeito é parcialmente dependente da duração da própria imunoterapia. No entanto, nos primeiros anos de uso da SLIT, esses aspectos eram totalmente desconhecidos, e os dados experimentais eram urgentemente necessários.

A administração de imunoterapia alérgica por meio de injeção subcutânea, que foi introduzida há um século, demonstrou ser eficaz no tratamento da rinite alérgica e da asma brônquica. Mais recentemente, a administração sublingual de extratos de alérgenos tornou-se popular em muitos países europeus. E também demonstrou eficácia tanto na rinite alérgica como na asma brônquica. Ao usar qualquer via de administração, a imunoterapia com alérgenos demonstrou não apenas reduzir os sintomas e a necessidade de medicação, mas também prevenir o desenvolvimento de sensibilidades adicionais em pacientes monossensibilizados e asma em pacientes com rinite alérgica, e para proporcionar benefício



contínuo após a conclusão de vários anos de tratamento. A maioria dos estudos controlados randomizados demonstrando eficácia com imunoterapia subcutânea (SCIT) ou imunoterapia sublingual (SLIT) foi conduzida com extratos de alérgeno único. Embora algumas diretrizes tenham recomendado contra o uso de misturas de alérgenos múltiplos no tratamento, alergistas nos Estados Unidos geralmente administram uma mistura de alérgenos múltiplos para que o paciente é sensível com a lógica de que imunoterapia eficaz deve incluir todas as sensibilidades principais (NELSON, 2009).

Para Tran, Vickery e Blaiss (2011) a SCIT é eficaz no tratamento da rinite alérgica em doentes com desencadeantes de sintomas mediados por IgE identificáveis. Os efeitos podem ser mantidos durante anos e podendo prevenir o desenvolvimento de novas sensibilidades alérgicas, sendo eficaz não somente no controle da RA, mas também da conjuntivite alérgica e asma induzida por alérgenos.

Sua indicação deve ser precisa para indivíduos sensibilizados, cujos sintomas se correlacionam ao alérgeno em pauta, e que não apresentam melhora e remissão dos sintomas com os cuidados de higiene ambiental e/ou tratamentos. A literatura aponta a efetivação da imunoterapia pela via subcutânea em uso contínuo por três a cinco anos, porém, estudos mostram a eficácia de uso de imunoterapia sublingual, singularmente no uso de polens em adultos. Utilizando produtos alergênicos naturais e de qualidade, ocorre modificação das respostas de produção de IgE (STEVELING-KLEIN, 2016; ARRUDA et al., 2013).

Das rotas alternativas para o SCIT, a SLIT tem sido mais estudada e atualmente é aprovada em vários países, embora não nos EUA. SLIT normalmente envolve colocar um extrato em pílula ou líquido sob a língua por 1-2 minutos. A primeira dose é tipicamente administrada num consultório médico seguido por um período de observação de pelo menos 30 minutos. A SLIT demonstrou ser uma alternativa eficaz ao SCIT, com um risco significativamente reduzido de reações adversas graves. Embora o SLIT tenha sido extensivamente estudado, não existe uma declaração de consenso sobre o tratamento devido à grande variabilidade na dose, frequência e duração entre estudos. Atualmente, não há diferença entre os alérgenos usados para SLIT e SCIT, embora existam diferenças nos requisitos de qualidade do produto para cada método (por exemplo, extratos de alérgenos naturais versus alérgenos recombinantes). Atualmente, a imunoterapia sublingual está sendo usada rotineiramente em algumas partes da Europa (especialmente na Itália e na França) e está se espalhando gradualmente para o norte da Europa e para os Estados Unidos. A introdução do SLIT poderia alargar o âmbito e permitir um aumento do número de doentes a receber terapia (TSABOURI et al., 2017).

Além dos parâmetros clínicos como a melhora dos sintomas e dos escores de medicação que são subjetivos, deve ser muito útil se o assistente médico tiver também parâmetros objetivos, como testes laboratoriais complementares para o acompanhamento de pacientes alérgicos sob tratamento com imunoterapia para alérgenos. Considerando os diversos para alérgenos descritos anteriormente, tais como a determinação do receptor de histamina tipo 2, o teste de ativação de basófilos ou um procedimento para a medição de assinatura de células dendríticas reguladoras, todos eles correlacionados com o quadro clínico, eficácia do tratamento, torna-se evidente que métodos complexos devem ser empregados e certamente seria difícil de ser aplicado na análise de rotina (TAKEOMI et al., 2017).

#### **4 CONSIDERAÇÕES FINAIS**

A imunoterapia específica na rinite alérgica tem benefícios persistentes após sua descontinuação, perdurando por anos, assim reduzindo o risco de desenvolvimento futuro de asma em pacientes com RA isolada, constituindo-se, desta forma, numa estratégia útil para evitar o desenvolvimento da marcha atópica nestes pacientes, estratégia extremamente útil no manuseio das alergias respiratórias, no qual possibilita a redução da dose e/ou da frequência de uso de drogas de alívio e de controle da doença, reduzindo assim, o custo total do tratamento, além de aumentar a qualidade de vida e melhorar o prognóstico em longo prazo.

Conforme consenso ARIA (Rinite Alérgica e Seu Impacto Sobre a Asma) e outros, o tratamento farmacológico é apenas parte do tratamento das doenças alérgicas respiratórias, devendo coexistir com a educação do paciente, o controle ambiental e a imunoterapia específica.

Apesar de todos os avanços na compreensão da imunopatogenia e fisiopatologia das patologias alérgicas respiratórias, e do desenvolvimento de drogas eficazes para o controle da inflamação da via aérea e dos sintomas a ela associados, a imunoterapia ainda é, junto com as medidas de higiene ambiental, a única estratégia terapêutica capaz de modificar a evolução natural da patologia alérgica, ao induzir a sua melhora e até mesmo a remissão, e ao prevenir o seu agravamento assim como, o surgimento de novas sensibilizações, com efeitos benéficos.

## REFERÊNCIAS

- ABOSHADY, OA; ELGHANAM, KM. Sublingual Immunotherapy in Allergic Rhinitis: efficacy, safety, adherence and guidelines. *Clinical and Experimental Otorhinolaryngology*, v.7, n.4, p.241-249, 2014.
- AISSA, S; BEM JAZIA, R; AYACHI, J; BEM SALEM, C; HAYOUNI, A; ABDELGHANI, A; BEN SAAD, H; BOUSSARSAR, M. Critical appraisal of the clinical utility of sublingual immunotherapy in allergy. *Contemporary Clinical Trials Communications*; 4:1-8; 2016.
- ARAÚJO, MI; JUNIOR, MM; CARDOS, LS; OLIVEIRA, RR; CARVALHO, EM. Sistema de regulação da resposta imune alérgica. *Gaz. Méd. Bahia*, v,78, n.2, p.18-25, 2008.
- ARÊDE, C; SAMPAIO, G; BORREGO, LM; MORAIS-ALMEIDA, M. Segurança da Imunoterapia específica em pauta ultrarrápida utilizando extractos alergênicos modificados em idade pediátrica. *Rev Port Imunoalergologia*, v.21, n.2, p.91-102, 2013.
- ARIA. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63(Suppl. 86):8e160.
- ARRUDA, LK; BARBOSA, MCR; BARDINI, G; YANG, AC; GENOV, IR; MORENO, AS. Alérgenos recombinantes: papel no diagnóstico e na imunoterapia alérgeno-específica. *Braz J Allergy Immunol*. v.1, n.4, p.211-8, 2013.
- BATISTELLA, E; TROTTA, F; SILVA, TP; KANASHIRO, K; FABRI, F; ZAGORSKI, B; ROMAN, PF; SELA, G. Revisão de literatura e estudo retrospectivo de 670 pacientes com rinite alérgica. *ACTA ORL/Técnicas em Otorrinolaringologia*, v. 27, n. 2, p. 85-8, 2009.
- BERTONI, LC. Lidando com as alergias. *Clínica de Alergia Respiratória*, 2010. Disponível em <[www.alergiarespiratoria.com.br](http://www.alergiarespiratoria.com.br)> Acessado em Maio de 2017.
- BOUSQUET, J et al [Orgs]. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J ALLERGY CLIN IMMUNOL*, v.130, n.5, 2012.
- BURKS, AW; CALDERON, MA; CASALE, T; COX, L; DEMOLY, P; JUTEL, M; NELSON, H; AKDIS, CA. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma & Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J.Allergy Clin Immunol*, v.131, p.1288-96, 2013.
- CARDONA, V; LUENGO, O; LABRADOR-HORRILLO, M. Immunotherapy in allergic rhinitis and lower airway outcomes. *Allergy*, 72:35-42, 2016.

CHEN, Y; ZHOU,L; YANG, Y. Effect of sublingual immunotherapy on platelet activity in children with allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol.*, v.83, n.2, p.190-94, 2017.

COHON, A; PORTO NETO, AC; GALVÃO, C, MARCELINO, F; GUEDES, H, TEBYRIÇÁ, JN; BARROS, MAMT; ROSÁRIO FILHO, NA; RUBINI, NPM; BELLUCO, P; PITCHON, R; BORGES, W; VIEIRA. SE. *Imunoterapia Alérgeno-Específica. Projetos e Diretrizes.* Associação Brasileira de Alergia e imunopatologia, Sociedade Brasileira de Pediatria, 2011.

COREN. Conselho Regional de Enfermagem de São Paulo. Parecer COREN-SP016/2014-CT. PRCI nº1. 110/2014. Ementa: Manipulação e diluição de extratos alergênicos pelo profissional Enfermeiro para a composição de vacinas antialérgicas e administração. Homologado pelo Plenário do COREN-SP na 876ª Reunião Plenária Ordinária, São Paulo, 2014.

DIAS, A; SOARES, J; FRAGA, J; CARVALHO, M; QUARESMA, M. *Imunoterapia específica: estudo de melhoria clínica.* *Acta Pediatr Port*, v.44, n.5, p.229-33, 2013.

DOCENA, GH. Allergen-specific immunotherapy for food allergy: latest advances in vaccines. *Int Vaccines Vaccin*, v.3, n.1, p.1-6, 2016.

EXPRESSIONS DE IMUNOTERAPIA ALERGÉNICA. Um modelo experimental de imunoterapia sublingual. *Stallergenes*, Portugal, 17, 2007.

FERREIRA, MB. *Imunoterapia com aerolergénicos: para quem e como?* *Rev Port Imunoalergologia*; v.23, n. 4, p.237-242, 2015.

FONSECA, ACCF; SAD, CT; PARIZZI, MR; RIBEIRO [Orgs.]. *Guia de Manejo das pessoas co Rinite Alérgica.* Belo Horizonte, 2015.

HEALTHNET PLAN. *Sublingual Immunotherapy (SLIT) Medications.* Boston Medical center, 2016.

HOCHFELDER, JL; PONDA, P. Allergen immunotherapy: routes, safety, efficacy, and mode of action. *Immuno Targets and Therapy*, v.2, p.61-71, 2013.

IBIAPINA, C. C.; SARINHO, E. S. C.; CAMARGOS, P. A. M.; ANDRADE, C. R.; FILHO, A. A. S. C. *Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos.* *J. Bras. Pneumol*, São Paulo, v.34, n. 4, p.126-133, 2008.

ICORVAIA, C; DI RIENZO, A; CELANI, C; MAKRI, E; FRATI, F. *treating allergig rhinitis by sublingual immunotherapy: a review.* *Ann IST Super Sanità*, v.48, n.2, p.172-176, 2012.

ISAAC. *International Study of Asthma and Allergy in Childhood” (ISAAC).* Disponível em <[www.cdc.gov/asthma/survey/isaac\\_2015](http://www.cdc.gov/asthma/survey/isaac_2015)> Acesso em Novembro de 2017

KAPPEN, JH; DURHAM, SR; VEEN, H; SHAMJI, MH. Applications and mechanisms of immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, v.11, n.1, p.73-86, 2017.

JÚNIOR, JFM; MION, O; ROCHA, FMN. Rinite Alérgica e Não-alérgica. Voltarelli, 42.indd, 2008.

LARSEN, JN; BROGE, L; JACOBI, H. Allergy immunotherapy: the future of allergy treatment. *Drug Discovery Today*; v.21, n.1, p.26-37, 2016

LEAL, AO; MOURA, GG; OLIVEIRA NETO, JG; CARVALHO, DA; MONTEIRO, MM; CARVALHO E MARTINS, MC. Sinais de rinite em estudantes universitários da área da saúde. *R. Interd.* v.8, n.1, p.183-193, 2015.

LOURENÇO, EA; PANDINI, FE; SANCHES,AL; SILVA, AR. Efeitos da Imunoterapia dessensibilizante específica no prurido e espirros da rinite Alérgica. *Perspectivas Médicas*, v.19, n.1, p.3-4, 2008.

LUKAN, N. Present and Future of Subcutaneous Aero-Allergen Immunotherapy. INTECH, p.63-84, 2017.

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.* v.126, n.5, p.969-975; 2010.

MORAIS-ALMEIDA, M; PITÉ, H; PEREIRA, AM; NUNES, C; FONSECA, J. Asthma and rhinitis in the elderly – Nationwide epidemiologic study. *Rev Port Imunoalergologia*, v.22, n.1, p.33-42,2014.

NELSON, HS. Multiallergen immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol*,763-769; 2009.

NEWSFARMA. 2º Fórum de Imunoalergologia do centro. *Jornal do Congresso*, BIAL-Aristegui, produtos Farmacêuticos, Portugal, 2015.

NEWSFRAMA. 1º fórum de Imunoalergologia do Centro. *Jornal do Congresso*, BIAL-Aristegui, produtos Farmacêuticos, Portugal, 2014.

NOGUEIRA, KT; PIRES, JCS. Rinite: a conduta no adolescente. *Adolescência & Saúde*, v.6, n.3, 2009.

NUNES, C [Coord.]. Normas de Orientação em Imunoterapia Específica. Elaborado pelo Grupo de Interesse de “Alergênicos e Imunoterapia” da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC). *Rev Port Imunoalergologia*, v.19, n.4, p.199-213, 2011.

PAJNO, GB et al. Clinical practice recommendations for allergen-specific immunotherapy in children: the Italian consensus report. *Italian Journal of Pediatrics*, v.43,n.13, p.1-18, 2017.

PASTORINO, AC. Departamento de Alergia: Rinite Alérgica. Recomendaçõesatualizações de condutas em pediatria. SPSP, Sociedade de pediatria de São Paulo, Departamento Científico, São Paulo, 2013.

PARASCOS DRACOULAKIS, S. Entrevista com o alergologista. *Clínica Alergo Atendimento Clínico*. Doutora Sonia Maria da Silva Dracoulakis, Salvador, 2017.

PROTOCOLO DE RINITE ALÉRGICA. Rinite Alérgica. Prefeitura de Belo Horizonte, 2012.

REISACHER, WR; SUURNA, MV; ROCHLIN, K; BREMBERG, MG; TROPPER, G. Oral mucosa immunotherapy for allergic rhinitis: a pilot studies. *Allergy Rhinol*, v.7, p.21–28, 2016.

RODRIGUES, C; SANTIS, M; ARROBAS, AM. Rinite alérgica e doenças associadas. *Revista Portuguesa de Pneumologia*, v.15, n.5, p.891-898, 2009.

SEBA, J; MENDES, NF. Rumo da Imunoterapia alérgeno-específica. *Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia*, 243(Editorial), 2014.

SILVA, ECF. Imunoterapia Específica em Alergia Respiratória. *Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, UERJ*, ano 7, p.84-92, 2008.

SILVA, MAL. O Dosamento de IgE sérica para alergênicos moleculares major será vantajoso e/ou modificará a decisão de iniciar imunoterapia específica? [Dissertação de Mestrado]. Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro. Vila Real, 2015.

SMITH, WB; KETTE, FE. Allergen immunotherapy for respiratory allergic disease in Australia in 2016. *MJA*; v.206, n.2, 2017.

SOLÉ, D; SAKANO, E [Orgs.]. III Consenso Brasileiro sobre Rinites. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, v.75, n.6, 2012.

STEVELING-KLEIN, EH. Allergen-specific Immunotherapy. *European Medical Journal*, v.1, n.4, p.78-87, 2016.

TAKEOMI, EA; MIRANDA, JS; CUNHA-JUNIOR, JP; SILVA, DAO. Allergen-Specific Immunotherapy Follow-up by Measuring Allergen-Specific IgG as an Objective Parameter. *INTECH*, 2017.

TRAN, NP; VICKERY, J; BLAISS, MS. Management of rhinitis: allergic and non-allergic. *Allergy Asthma Immunol Res.* v.3, n.3, p.148-156, 2011.

TSABOURI, S; MAVROUDI, A; FEKETEIA, G; GUIBAS, GV. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in allergic asthma in children. *Frontiers in Pediatrics*, v.5, n.82, 2017.