



# Asma Brônquica

## Tratamento da Asma

### Imunoterapia Específica

A imunoterapia específica (ITE) é utilizada há mais de 90 anos (1), tendo sido descrita pela primeira vez por Noon do *St. Mary's Hospital* de Londres. Sua utilização atual é controversa, pois a moderna terapêutica disponível para a asma é altamente eficaz e capaz de controlar a grande maioria dos pacientes, possibilitando-os manter uma vida normal. No *Expert Panel Report 2 - Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma*, do *National Institutes of Health* (2) recomenda-se que a imunoterapia só deva ser indicada quando se torna impossível evitar os alérgenos. No *Guidelines* da *British Thoracic Society* não se recomenda imunoterapia em nenhuma circunstância (3), em função da constatação de elevada mortalidade relatada na metade da década de 1980. A ITE ainda é largamente empregada nos EUA e no resto da Europa.

A ITE é efetiva no tratamento da asma alérgica, rinite alérgica e hipersensibilidade por picada de insetos, não sendo recomendada para alergia alimentar, urticária crônica e/ou angioedema.

São três as indicações para esta forma de terapêutica antialérgica (2):

- 1 Relação indiscutível entre os sintomas e a exposição a um ou dois alérgenos aos quais o paciente seja sensível, sem que ocorra a possibilidade de um completo isolamento de contato.
- 2 Manifestação dos sintomas durante todo o ano ou na maior parte dele.
- 3 Dificuldade no controle da doença com a medicação habitual, incluindo os medicamentos antiinflamatórios de uso profilático e aqueles que controlam as crises; quando múltiplos medicamentos se fazem necessários; ou quando da não aceitação pelo paciente da terapêutica farmacológica prescrita.

A ITE consiste na administração de extratos de alérgenos purificados e padronizados por via subcutânea. O objetivo do tratamento é a modificação da resposta imune ao futuro contato com o alérgeno, visando a redução dos sintomas. A imunoterapia é a única forma de tratamento na atualidade que proporciona melhora a longo prazo das doenças alérgicas, que se mantêm mesmo após a sua interrupção.

A padronização dos extratos de alérgenos é importante para que sejam executados com precisão o diagnóstico, tratamento e pesquisas, utilizando-se, para tal, critérios qualitativos e quantitativos (**Tabela 1**). Sempre que possível utilizar extratos padronizados, pois os não-padronizados podem apresentar grande variabilidade em sua atividade biológica.

### Tabela 1 — Critérios para a padronização de alérgenos

Assegurar-se de que a fonte do alérgeno foi obtida da espécie correta
---

Assegurar-se de que a fonte do alérgeno não está contaminada por outros alérgenos
Estabelecer que um espectro de alérgeno principal esteja presente (CRIE, <i>immunoblotting</i> )
Medir e padronizar o conteúdo total do alérgeno
Determinar a concentração dos principais alérgenos selecionados, quando forem disponíveis os testes (Inibição do RAST, CRIE, RIA, ELISA)
Assegurar-se de que o extrato seja biologicamente ativo



A utilidade da imunoterapia foi enfatizada em recente relatório da OMS (4), que recomenda a sua aplicação em pacientes selecionados (cooperantes), e que apresentem anticorpos IgE específicos a alérgenos clinicamente relevantes. A indicação da ITE se baseia em testes cutâneos que devem ser utilizados para determinar reações a anticorpos IgE específicos. Os testes *in vitro*, se apropriadamente interpretados e bem executados também podem ser utilizados (**Figura 1**). A seleção de pacientes é muito importante, sendo o risco-benefício menos favorável para pacientes com asma do que para aqueles com rinite alérgica, que respondem melhor a este tipo de tratamento. Quanto aos pacientes com asma, aqueles com doença mais severa e malcontrolada são os mais propensos a desenvolver reações sistêmicas graves. Neste caso o risco relativo e os benefícios devem ser considerados com muita cautela, pois as mortes por ITE são mais comuns em pacientes sintomáticos do que em controlados. A ITE é efetiva durante a gravidez, podendo ser mantida durante todo o ciclo gravídico-puerperal. Quando a paciente, recebendo ITE, referir a gravidez, a dose não deve mais ser aumentada, mantendo-se aquela que vinha em curso antes da prenhez. Não se recomenda no entanto, iniciar este tipo de tratamento durante a gravidez, em função de possíveis complicações que incluem o aborto espontâneo, a prematuridade e a hipóxia fetal.

As contra-indicações para a ITE incluem a presença de comprometimento funcional pulmonar grave, a já citada asma severa malcontrolada, angina instável, infarto do miocárdio recente, importante arritmia cardíaca, hipertensão arterial não-controlada ou falência de qualquer órgão nobre.



O tratamento convencional é feito através de uma série de injeções por via subcutânea, geralmente semanais, com aumento gradual de dose nas primeiras 10 a 13 semanas, quando se estabelece uma dose de manutenção, aplicada com intervalos de 2-4 semanas, por 3 ou mais anos (**Figura 2**), a fim de obter-se tolerância a um alérgeno específico. A qualidade do alérgeno utilizado é um fator de muita importância e se correlaciona com a eficácia clínica (4). Em geral, a dose inicial é 1.000 a 10.000 vezes menor do que a dose de manutenção, sendo que para os pacientes altamente sensíveis, a dose inicial deve ser mais baixa ainda. A dose de manutenção é geralmente de 600 unidades alérgicas (AU; p.ex. ácaro da poeira) ou 4.000 unidades alérgicas bioequivalentes (BAU; p.ex. gramíneas) para vacinas que utilizam alérgenos padronizados. Para vacinas com extratos não-padronizados, a dose é de 3.000 a 5.000 unidades protéicas de nitrogênio (PNU). Se a concentração do alérgeno principal é conhecida, a dose de manutenção recomendada deverá ser de 5 a 20 µg por injeção. Vacinas com mais de um alérgeno devem ser evitadas devido a reatividade cruzada entre alérgenos, pela dificuldade em estabelecer a dose ótima de cada constituinte e pela degradação enzimática. Nada impede, no entanto, que o paciente receba duas injeções separadas, uma vacina para cada alérgeno.

A imunoterapia específica com vacinas deve ser diferenciada da dessensibilização, que é um processo que se refere a rápida e progressiva administração de uma substância alergênica (proteína ou substância química) objetivando tornar as células efectoras menos reativas.

O tratamento com a imunoterapia empregando alérgenos é longo, com um curso de 3 a 5 anos de duração. Todavia, a duração da ITE pode ser individualizada de acordo com a resposta clínica, gravidade da doença e preferências do paciente. Os benefícios desta forma de tratamento devem ser muito bem avaliados em decorrência das sérias reações adversas que

podem ocorrer, na fase de indução ou quando de aumento das doses.

A ITE pode determinar reações locais e sistêmicas, que nos pacientes com asma variam segundo as estatísticas de 5 a 35% (5). A injeção subcutânea pode determinar reações locais como a pápula que pode alcançar 5 cm ou mais de diâmetro, manifestando-se por uma reação imediata (< 1 h) ou tardia (1-24 h). Geralmente estas reações são bem toleradas, não necessitando de intervenção médica, embora possam constituir-se na primeira manifestação de uma resposta sistêmica. O tratamento, quando de grande desconforto local, consiste na aplicação de compressas geladas, prescrição de anti-histaminico, corticóide tópico e redução da dose da imunoterapia.

A reações sistêmicas variam de um simples *rash* ou prurido a uma severa anafilaxia. Dentre as principais manifestações sistêmicas temos:

- Rubor, sensação de calor, perspiração abundante
- Urticária: intenso prurido no couro cabeludo, nas palmas das mãos e nas plantas dos pés
- Sensação de "bolo" na garganta
- Aperto no peito, sibilos, dispnéia
- Rinite, coriza
- Tosse paroxística, estridor, disfonia
- Náuseas, vômitos, tonteiras, síncope
- Taquicardia, hipotensão
- Angioedema, conjuntivite, prurido ocular, lacrimejamento
- Gosto metálico na boca
- Contrações uterinas

As reações severas sobrevêm cerca de 30 minutos após a aplicação, podendo manifestar-se como asma ou rinite ou por reações generalizadas através de urticária, angioedema ou choque anafilático. O choque anafilático é um evento raro, havendo entretanto, relatos de evolução fatal. Em 1986 o *British Committee on Safety Medicines* relatou 26 mortes associadas a imunoterapia em um período de 30 anos (6), todas com ITE para asma. Nos EUA, entre 1985 e 2001 identificaram-se 34 mortes associadas a ITE, sendo que 28 (88%) em pacientes com asma lábil (7). As mortes foram atribuídas à inclusão de pacientes com doença malcontrolada, erros na dose administrada e a aplicação por pessoal não qualificado, sem o acesso imediato ao instrumental de ressuscitação e a drogas como adrenalina. Recomenda-se que o paciente permaneça por 30 minutos em observação após a injeção subcutânea, e na eventualidade de identificar-se reação sistêmica, aplica-se 0,5 mg (0,5 ml de 1:1000) de adrenalina preferencialmente por via intramuscular, embora possa ser utilizada a via sub-cutânea. Anti-histaminicos e corticóides sistêmicos podem ser empregados, entretanto, não substituem a adrenalina em decorrência do lento início de ação e ausência de ação vascular imediata. Visando minimizar o risco de reações sistêmicas, preconizou-se o pré-tratamento dos extratos de alérgenos com agentes como o formaldeído, resultando no que se convencionou chamar de alergóides. Esta técnica que tem a ação benéfica de reduzir a ligação do alérgeno com

a IgE, por outro lado reduz a sua imunogenicidade. Na **Tabela 2** são apresentadas os fatores mais comuns que podem estar associados às reações adversas na ITE. Na **Tabela 3** são descritos os cuidados da administração e monitorização da imunoterapia específica. Na **Tabela 4** estão as identificações dos frascos de acordo com a diluição.

**Tabela 2 — Fatores Associados às Reações Adversas na Imunoterapia Específica**

Fase de indução do tratamento (primeiros meses)
Erros na dosagem - <i>overdose</i>
Injeção endovenosa inadvertida
História prévia de reação sistêmica
Extrema sensibilidade ao alérgeno
Esforço vigoroso antes da injeção
Troca de frasco
Doença febril
Asma incontrolável
Exposição ambiental ao alérgeno - p. ex., durante a estação de polens
Administração de Beta-bloqueadores
Adaptado de: Frew AJ, Norman PS, Golden DB, Adelman DC.- Immunotherapy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. Allergy. London: Mosby; 2001:175-186.

**Tabela 3 - Cuidados na administração e monitorização da imunoterapia específica**

Antes da Aplicação	Durante a Injeção	Após a Injeção
O frasco da vacina deve ser identificado, tendo-se o cuidado de verificar o prazo de validade. Para a conservação deve ser mantido a 4° C para reduzir a perda de sua potência.	As injeções são aplicadas por via subcutânea, no terço médio posterior do tríceps, utilizando agulha calibre 26G ou 27G.	O paciente deve permanecer em observação no consultório por 20-30 minutos após a injeção, ou por um tempo mais longo, se necessário, em caso de sinal de anafilaxia.
O nome do paciente deve sempre ser confirmado, observando-se a dose correta prescrita para a ocasião.	Aspirar antes de injetar o extrato de alérgeno, para certificar-se que nenhum vaso foi puncionado. Em caso de punção acidental, interromper o procedimento, e reiniciar, com novo material, e com punção em outro local.	Ao final do período de observação, o local da injeção deve ser examinado para verificar se há reação local.
Questionar o paciente quanto a reações adversas tardias após suas últimas aplicações.		Os pacientes asmáticos podem necessitar de ausculta pulmonar.
<b>Atentar para o possível uso de beta-bloqueadores por via oral ou como colírio.</b>	<b>Equipamento Necessário em caso de Emergência</b>	
	<ol style="list-style-type: none"> <li>1 Estetoscópio</li> <li>2 Esfigmomanômetro</li> <li>3 Seringa</li> <li>4 Adrenalina (1:1000)</li> <li>5 Oxigênio</li> <li>6 Soros: fisiológico 0,9% e glicosado 5%</li> <li>7 Material para intubação orotraqueal</li> </ol>	

	<p>8 Anti-histamínicos</p> <p>9 Corticóides</p> <p>10 Aminofilina</p> <p>11 Vasopressores</p> <p>12 Nebulizador</p> <p>13 Broncodilatadores Beta-agonistas</p>
Pacientes asmáticos devem ser auscultados para detectar-se sibilos.	
Pacientes com história de asma necessitam de medidas do pico de fluxo expiratório antes e após a injeção.	
A injeção não deve ser administrada na eventualidade de qualquer tipo de dificuldade respiratória.	

**Tabela 4: Identificação dos Frascos de Acordo com a Diluição**

Não diluído	1:1	Vermelho	
10 vezes	1:10	Amarelo	
100 vezes	1:100	Azul	
1.000 vezes	1:1.000	Verde	
10.000 vezes	1:10.000	Prata	

Durante as exacerbações da asma não se aplica a imunoterapia. Alguns autores recomendam a avaliação do PFE antes da aplicação da injeção, suspendendo-se a ITE se o valor estiver abaixo daquele obtido quando de estado estável.

Não existem até o momento estudos controlados comparando a ITE com a terapia efetuada por medicamentos, tanto na asma como na rinite. Em um estudo que comparou a ITE com a budesonida tópica na rinite alérgica sazonal, o corticóide foi indiscutivelmente mais eficaz e com menos efeitos colaterais (8) do que a ITE.

Um questionamento atual se refere aos pacientes alérgicos a múltiplos alérgenos, pois a imunoterapia contra um alérgeno não parece afetar a responsividade do paciente aos outros. A eficácia da ITE varia, sendo bastante ativa em pacientes com história de anafilaxia às picadas de abelhas e vespas. Três anos de tratamento de imunoterapia com o veneno conferem proteção de 90% contra futuras reações anafiláticas, por pelo menos cinco anos após a descontinuação do tratamento. Bons resultados são obtidos em pacientes com rinite sazonal alérgica decorrente de polens de gramíneas, bétula e ervas (*Ambrósia americana*) (9-11). Três ou quatro anos de imunoterapia resultam em proteção continuada por pelo menos mais três anos após a suspensão do tratamento.

No clima temperado, onde os chamados alérgenos perenes determinam asma e rinite, como, por exemplo, os alérgenos dos ácaros da poeira doméstica, os dos pêlos e escamas de gatos e os de baratas, os pacientes são bem menos responsivos a esta forma de tratamento. Dá-se preferência aos cuidados ambientais e a farmacoterapia que se constituem na melhor

opção, principalmente quando ocorre sensibilidade a vários alérgenos. Apesar disto, uma metanálise de 20 estudos randomizados controlados (12) com alérgenos de ácaros da poeira doméstica, concluiu haver melhora dos sintomas, inibição da resposta tardia da asma e diminuição da hiper-responsividade brônquica, com redução concomitante no uso da medicação de resgate. Resultados favoráveis foram relatados com ITE utilizando extratos purificados de alérgenos do gato, com redução dos sintomas durante exposição ao alérgeno controlada, quando obteve-se redução nas alterações do PFE, e nas reações de sensibilidade cutânea e da conjuntiva (13).

Em 1996, Creticos *et al.* ressaltaram a eficácia da ITE na asma (14). Em um estudo multicêntrico, duplo-cego, placebo-controlado, utilizaram um extrato purificado de *Amb a 1*, aplicado aos pacientes com asma sintomáticos durante a época da polinização. A imunoterapia foi aplicada por um período superior a dois anos na maioria dos pacientes, tendo-se obtido reduções nas crises de broncoespasmo e nas respostas ao teste cutâneo no grupo tratado. Os resultados demonstraram um pequeno porém estatisticamente significativo aumento no PFE e uma redução no uso da medicação no primeiro ano de tratamento, mantendo-se inalterados os registros de sintomas e a responsividade a provocação com a metacolina. Os pequenos benefícios obtidos no primeiro ano de tratamento não se sustentaram por dois anos.

### Mecanismo de Ação

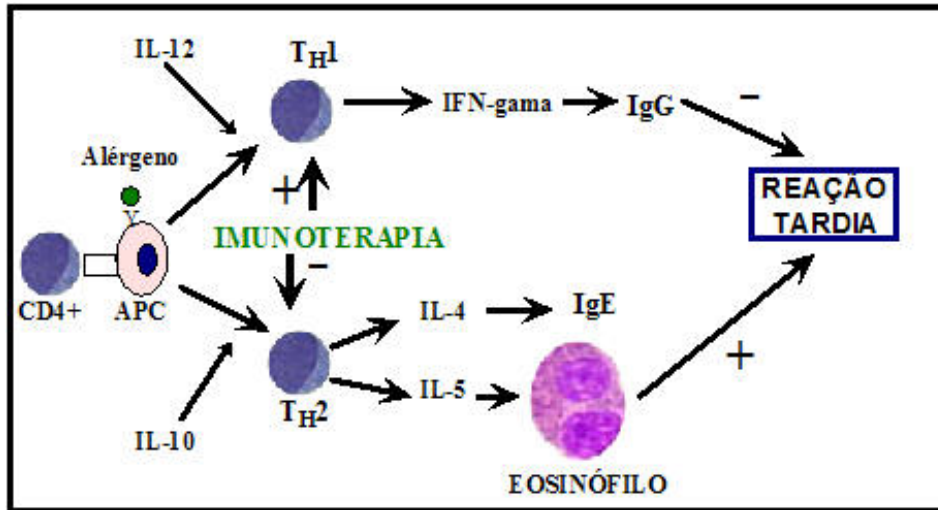
O mecanismo de ação da imunoterapia ainda não está completamente elucidado. No início do tratamento ocorre um aumento nas concentrações da IgE específica, seguido por uma lenta e progressiva redução durante os anos subsequentes (15), sendo raro o seu desaparecimento completo. Anticorpos IgG<sub>4</sub> alérgeno específicos ("anticorpos bloqueadores") aumentam durante a imunoterapia e se mantêm em níveis elevados durante o tratamento. Embora os níveis de ambos os isotipos aumentem na fase inicial do tratamento, a relação da IgE específica/IgG<sub>4</sub> diminui 10-100 vezes no decurso do tratamento. Acredita-se que estes anticorpos IgG promovam uma *downregulation* da resposta alérgica por três mecanismos: a) interceptação do alérgeno, b) por competição, antes que este possa ligar-se à IgE ou c) prevenindo a associação FcεRI-IgE através de um "obstáculo" estérico. Estas hipóteses são questionáveis pois a melhora clínica usualmente precede o aumento nos títulos de anticorpos IgG<sub>4</sub> alérgeno específicos, sendo pouco provável que estes anticorpos possam bloquear a ligação do alérgeno a IgE na superfície da mucosa do trato respiratório. Em resposta à imunoterapia ocorre uma inibição nos órgãos-alvo, no recrutamento e ativação de células efetoras, como os mastócitos e os eosinófilos. A adequada ITE está associada à tolerância imunológica, definida como um relativo declínio na responsividade alérgeno-específica.

A teoria atual é a mais coerente. Propõe como mecanismo de ação a modulação da função de células T, através de uma alteração na relação TH1/TH2, ou seja, um desvio na resposta imune do fenótipo TH2 para o TH1, indução da anergia, ou ambos. Na inflamação alérgica em pacientes atópicos ocorre um predomínio de células TH2, que liberam grandes quantidades de citocinas como:

- 1 A IL-4 que é importante na síntese da IgE pelas células B e conseqüentemente promove a sensibilização dos receptores de alta afinidade IgE na superfície de mastócitos e basófilos. É a responsável pela diferenciação/proliferação das células TH2, pela inibição do desenvolvimento TH1, pela *upregulation* da FcεRII e a atuação na expressão antigênica do complexo maior de histocompatibilidade II (MHC classe II) sobre as células apresentadoras de antígenos (APCs). Participa na modulação do crescimento, na diferenciação e na degranulação dos mastócitos;
- 2 A IL-5 que é o determinante primário da diferenciação, recrutamento, ativação, adesão e sobrevivência dos eosinófilos;
- 3 A IL-13 que atua na regulação da resposta imune. Induz a expressão CD23 nos linfócitos B, agindo como a IL-4 na síntese de IgE e prolongando a sobrevivência dos mastócitos nos tecidos. Determina o recrutamento seletivo de eosinófilos através do aumento da expressão VCAM-1 no endotélio vascular e

inibe a IL-12 e o IFN- $\alpha$  que promovem normalmente resposta TH1. A IL-13 apresenta ainda importante papel na secreção de muco e hiper-responsividade do músculo liso das vias aéreas.

A imunoterapia está associada não só a *downregulation* da IL-4, IL-5 e IL-13, como também a elevações de IL-10 e IL-12. A IL-10 exerce uma variedade de efeitos sobre as células T, inibindo a sua proliferação, as respostas de citocinas tanto TH1 como TH2 e bloqueando vias de coestimulação. A IL-10 reduz o número e a responsividade dos mastócitos e produz a *downregulation* dos eosinófilos. Inibe a produção do GM-CSF e a expressão CD40 pelos eosinófilos ativados.



Os estudos atuais sugerem que a imunoterapia específica possa atuar induzindo a tolerância imunológica, o desvio imune das respostas TH2 e TH0 a favor de uma resposta TH1 ou a uma *downregulation* das respostas TH0-TH2 (anergia) (Figura 3). Este desvio determinaria um preponderância de células T do tipo TH1, com a liberação de IFN- $\gamma$ , que promove a produção de IgG pelos linfócitos B e inibe as células T do tipo TH2. Este efeito pode ser mediado por um aumento na expressão da IL-12, principalmente pelos macrófagos, após a exposição ao alérgeno.

Esta teoria tem sido apoiada por vários estudos que evidenciaram queda nos níveis séricos de IgE (15), aumento nas concentrações de IgG (16), e inibição do recrutamento ou ativação de células efetoras como mastócitos (17,18) e eosinófilos (19,20) nos órgãos alvo, em resposta à imunoterapia. Em paralelo, ocorre um aumento nas respostas TH1, detectadas por aumento na expressão mRNA do IFN- $\gamma$  (21,22).

Estudos no sangue periférico de pacientes sob imunoterapia específica demonstraram redução na proliferação de células T que expressam IL-4 mRNA, sugerindo que uma persistente supressão de respostas TH2 possa ser a responsável pela melhora clínica, e por uma inibição da resposta alérgica tardia (23). Da mesma forma, a ITE, por períodos prolongados de 4 a 7 anos, resulta em diminuição da expressão IL-4 em biópsias cutâneas, de respostas tardias alérgeno induzidas (24). O aumento da expressão IL-5 mRNA observada na mucosa nasal de pacientes com rinite durante a exposição sazonal a polens também é inibida pela ITE. Esta *downregulation* se correlaciona intimamente com a resposta clínica à imunoterapia bem como a redução tecidual da eosinofilia (25).

### Novas Técnicas para a Imunoterapia

A busca de estratégias para aumentar a dose de alérgenos que possam ser utilizados com mais segurança detectou a presença de alérgenos isoformas naturais de plantas e árvores. Estes alérgenos se mostraram com menor capacidade de ligação a IgE, como resultado de substituição ou deleção de aminoácidos (26), apresentando, entretanto, a capacidade de estimular as células T. O uso destes isoformas hipoalergênicos na imunoterapia pode minimizar o risco de anafilaxia.

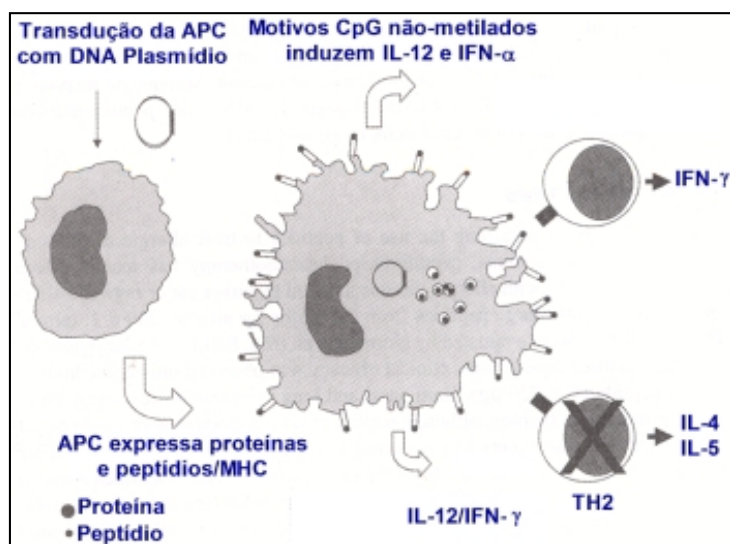
A Imunoterapia ganhou novo impulso após a introdução da biologia molecular no estudo dos alérgenos, possibilitando a clonagem e a expressão como proteínas homogêneas DNA recombinantes ou epitopos, utilizando uma variedade de vetores de expressão, incluindo bactérias (p.ex. *Escherichia coli*), fungos (*Pichia pastoris*) e, mais recentemente, a folha do tabaco (27). Alguns deles têm atividade alergênica comparável aos alérgenos naturais. A *grosso modo*, não é necessário injetar a molécula completa do antígeno para se induzir uma boa resposta imune. Uma pequena porção da proteína antigênica, conhecida como epitopo, pode ser suficiente para dar a proteção desejada. No momento em que se consegue determinar os

epitopos do alérgeno capazes de induzir a resposta imune, visualiza-se uma outra possível estratégia, que seria a síntese de tais peptídios para serem utilizados como vacinas. Muitos alérgenos importantes já foram clonados, epítomos chaves (epitoto ideal) foram identificados e alérgenos modificados já estão disponíveis. A tecnologia de DNA recombinante permite a produção em larga escala de alérgenos altamente purificados e definidos para o diagnóstico e tratamento.

O uso de peptídeos derivados de células T para dessensibilizar pacientes alérgicos é baseado no conceito de que receptores de células T e B (sendo o último anticorpo) reconhecem diferentes epítomos na mesma proteína. Células T CD4+ reconhecem pequenos fragmentos peptídicos de uma proteína, apresentada no contexto de moléculas MHC classe II, enquanto anticorpos usualmente interagem com epítomos conformacionais nas superfícies de todas proteínas (28). Assim poderia ser possível desenvolver pequenos peptídeos sintéticos derivados de alérgenos que interajam com receptores de células T, o que induz anergia de células T ou tolerância, porém não seriam reconhecidos por anticorpos e assim não desencadeariam respostas anafiláticas mediadas pela IgE, como a degranulação dos mastócitos.

É bem conhecida a resposta celular mediada por células T pelas micobactérias. Quando ingeridas pelos macrófagos alveolares induzem a secreção de IL-1 e IL-2, que irão sensibilizar os linfócitos CD+4 TH1. os linfócitos NK a secretar IFN- $\gamma$ . Por outro lado, a secreção de IL-12 pelos macrófagos, irá estimular a produção de mais linfócitos CD+4 TH1. Este tipo de resposta resulta na inibição da resposta TH2. Certos autores visualizaram uma forma de tratar a alergia, estimulando a resposta TH1, utilizando vacinas com a *Mycobacterium vaccae*, saprófita do solo, e que não é uma bactéria patogênica humana. Estudos estão em andamento com este tipo de vacina, tanto para a asma como para a rinite, com resultados eficazes (29).

### Vacinação com DNA



Outra abordagem promissora é a imunização direta através de DNA codificado com proteínas do alérgeno. Estudos incluem a administração de motivos CpG não-metilados (ACGT) que induzem forte reação mediada via TH1, só ou em combinação com proteínas de alérgenos (30). A injeção de plasmídios, como vetores, em animais de experimentação, contendo genes que codificam alérgenos e genes de citocinas antes ou após provocação alérgica, reduz as respostas TH2, e estimula as respostas mediadas via TH1. suprime as respostas alérgicas. Um esquema do mecanismo imune da vacinação DNA é apresentado na **Figura 4**.

Informações Médicas  
Home

Início << Tratamento da Asma: Índice  
Anterior << Teofilina

Próximo >> Omalizumabe

### Bibliografia:

01.Noon L: Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911; i:1572.

02.Expert Panel Report 2: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. Bethesda, MD, National Asthma Education and Prevention Program, National

Heart and Blood Institute. National Institute of Health, 1997.

03. British Thoracic Society. Guidelines on the management of asthma. *Thorax* 1993; 48: Suppl:S1-S24.

04. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases: Geneva: January 27-29, 1997. *Allergy* 1998; 44: Suppl:1-34.

05. Bousquet J, Hejjaoui A, Michel FB. Specific immunotherapy in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:292.

06. Committee on Safety of Medicines. Desensitising vaccines. *BMJ* 1986; 293:948.

07. Nelson HS. Allergen immunotherapy: Where is it now? *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119:769.

08. Juniper EF, Kline PA, Ramsdale EH, Hargreave FE. 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* 1990; 85:606.

09. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by antiallergic drugs. *BMJ* 1991; 302:265.

10. Petersen BN, Janniche H, Munch EP, Wihl JA, Bowadt H, Ilsen H, Loweinstein H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. I. Clinical results from a three-year double-blind study of patients treated with pollen extracts either of birch or combinations of alder, birch and hazel. *Allergy* 1988; 43:353.

11. Lowell F, Franklin W. A double-blind study of the effectiveness and specificity of injection therapy in ragweed hay fever. *N Engl J Med* 1965; 273:675.

12. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:969.

13. Varney VA, Edwards J, Tabbah K, Brewster H, Mavroleon G, Frew AJ. Clinical efficacy of specific immunotherapy to cat dander: A double-blind placebo-controlled trial. *Clin Exp Allergy* 1997; 27:860.

14. Creticos PS, Reed CE, Norman PS, Khoury J., Adkinson NF, Buncher CR, Busse WW, Bush RK, Gadde J, Li JT, Richerson HB., Rosenthal RR, Solomon WR, Steinberg P, Yunginger JW. Ragweed immunotherapy in adult asthma. *N Engl J Med* 1996; 334:501.

15. Lichtenstein LM, Ishizaka K, Norman PS, Hill BM. IgE antibody measurements in ragweed hay fever. Relationship to clinical severity and the results of immunotherapy. *J Clin Invest* 1973; 52:472.

16. Gleich GJ, Zimmermann EM, Henderson LL, Yunginger JW. Effect of immunotherapy on immunoglobulin E and immunoglobulin G antibodies to ragweed antigens: a six-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 70:261.

17. Otsuka H, Mezawa A, Ohnishi M, Okubo K, Seki H, Okuda M. Changes in nasal metachromatic cells during allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 1991; 21:115.

18. Creticos PS, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A et al. Nasal challenge with ragweed pollen in hay fever patients: effect of immunotherapy. *J Clin Invest* 1985; 76:2247.

19. Furin MJ, Norman PS, Creticos PS et al. Immunotherapy decreases antigen-induced eosinophil cell migration into nasal cavity. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88:27.

20. Rak S, Lowhagen O, Venge P. The effect of immunotherapy on bronchial hyperresponsiveness and eosinophil cationic protein in pollen-allergic patients. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:470.

21. Durham SR, Ying S, Varney VA, et al. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD4+ T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97:1356.

22. Varney VA, Hamid QA, Gaga M, et al. Influence of grass pollen immunotherapy on cellular infiltration and cytokine mRNA expression during allergen-induced late-phase cutaneous responses. *J Clin Invest* 1993; 92:644.

23. Secrist H, Chelen CJ, Wen Y, Marshall JD, Umetsu DT. Allergen immunotherapy decreases interleukin-4 production in CD4+ T cells from allergic individuals. *J Exp Med* 1993; 178:2123.

24.Durham SR, Walker SM, Varga E-M, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, Till SJ, Hamid QA, Nouri-Aria KT. Long-term clinical efficacy of grass pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999; 341:468.

25.Durhan SR, Wilson DR, Walker SM, O'Brien F, Nouri-Aria KT. Grass-pollen immunotherapy inhibits seasonal increases in eosinophils and interleukin-5 mRNA positive cells in the nasal mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S366.

26.Ferreira F, Hirtenlehner K, Jilek A et al. Dissection of immunoglobulin E and T lymphocyte reactivity of isoforms of the major birch pollen allergen Bet v 1: potential use of hipoallergenic isoforms for immunotherapy. *J Exp Med* 1996; 183:599.

27.Krebitz M, Wiedermann U, Essel D et al. Rapid production of the major birch pollen allergen Bet v1 in *Nicotiana benthamiana* i *n vitro* and *in vivo* characterization. *FASEB* 2000; 14:1279.

28.Frew AJ, Norman PS, Golden DB, Adelman DC.- Immunotherapy. In: Holgate ST, Church MK, Lichtenstein LM. *Allergy*. London: Mosby; 2001:175-186.

29.Krishna MT, Mavroleon G, Holgate ST. — *Essentials of Allergy* . 1st ed. London: Martin Dunits; 2001.

30.Tighe H, Corr M, Roman M, Raz E. Gene vaccination: plasmid DNA is more than just a blueprint. *Immunol Today* 1998; 19:89.

**Informações Médicas**  
**Home**

Design by Walter  
Serralheiro

**[Início << Tratamento da Asma: Índice](#)**  
**[Anterior << Teofilina](#)**

**[Próximo >> Omalizumabe](#)**