

Avaliação do benefício a longo prazo da imunoterapia específica na rinoconjuntivite polínica

Long-term efficacy of specific immunotherapy in rhino-conjunctivitis to pollens

Data de recepção / Received in: 15/08/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/10/2011

Rev Port Imunoalergologia 2012; 20 (4): 253-261

Carlos Nunes, Susel Ladeira

Centro de Imunoalergologia do Algarve

Nota: Prémio SPAIC – Bioportugal/ALK-Abelló 2011 (2.º Prémio)

RESUMO

Objectivo: Avaliar a eficácia clínica da imunoterapia específica (IT), dois anos após suspensão, em indivíduos com rinoconjuntivite sazonal. **Metodologia:** Durante cinco anos foi administrado um extracto de IT com pólenes de gramíneas por via subcutânea a um grupo de 16 doentes com rinoconjuntivite persistente de grau moderado a grave, monossensibilizados a gramíneas. A idade média era de 27,8 anos, sendo a distribuição por género equitativa. Nos dois anos subsequentes avaliou-se a sintomatologia e o uso de medicação de alívio. Comparou-se o grupo IT com um grupo-controlo de doentes com rinoconjuntivite sazonal. Ambos os grupos receberam informações semanais sobre contagens de pólenes e condições climáticas. Foi efectuado o registo diário de 6 parâmetros clínicos com 4 diferentes graus de gravidade e o uso de medicação de alívio, enviado através de correio electrónico ou fax. Na análise estatística foi utilizado o teste ANOVA e o teste *t* de Student nas comparações entre os dois grupos. Para correlações foi usado o método de Spearman. **Resultados:** Nos 2 anos que se seguiram à suspensão de IT, verificou-se uma redução nos sintomas de rinoconjuntivite em 42% e no uso de medicação de alívio em 59%, no grupo que efectuou IT, quando comparada com o grupo-controlo ($p < 0,01$). A sintomatologia ocular teve uma redução mais acentuada do que a dos sintomas nasais. **Conclusões:** Verificou-se que a IT com pólenes de gramíneas possui uma eficácia de longo prazo, mantendo benefícios para além do período de administração, com

redução de sintomas e uso de medicação de alívio. O registo diário de sintomas e necessidade de uso de medicação proporcionou uma avaliação mais correcta dos resultados comparativos. O fornecimento regular de informações sobre contagem de pólenes aos doentes foi útil para o auto-controlo da doença e para a melhoria da sua qualidade de vida.

Palavras-chave: Eficácia de longa duração, imunoterapia específica, pólenes, polinose.

ABSTRACT

Aim: Evaluate long-term clinical efficacy two years after suspension of specific immunotherapy in patients with seasonal rhinoconjunctivitis. **Methodology:** During five years an immunotherapy extract of grass pollens by subcutaneous route (SCIT) was administered to a group of 16 patients with moderate to severe rhinoconjunctivitis, monosensitised to grass pollens. The mean age of the patients was 27.8 years, with homogeneous sex distribution. After the terminus of SCIT the group was followed during two more years to evaluate symptomatology and the use of rescue medication. We have compared this group with another group who did not perform SCIT. All patients received weekly information about forecasts and grass pollens count in their residential area. An informatics sheet was used to evaluate daily 4 degrees of 6 parameters including nasal and eye symptoms and any use of medication used to control the disease. As statistical method ANOVA test and Student's t test were used for analyse mean differences between the two groups. For correlations the Spearman method was used. **Results:** During the immediate 2 years after SCIT in the active group, a significant reduction on symptoms (42%) as well as a reduction on the use of rescue medication (59%) were observed ($p < 0.01$), compared with the control group. The eye symptoms had a higher reduction than nasal symptoms after the suspension of SCIT. **Conclusions:** A long-term efficacy of SCIT was verified even after the suspension of the treatment, with reduction on symptoms and on use of rescue medication. The use of a daily score of symptoms and needs on rescue medication was very useful to the majority of the patients. Providing regular information to patients regarding pollen count was considered useful to promote a self-management and a better quality of life to the patients.

Keywords: Long-term efficacy, pollinosis, pollens, specific immunotherapy.

INTRODUÇÃO

Em Portugal, a prevalência de sensibilização a pólenes é um factor importante para os indivíduos com rinite e/ou rinoconjuntivite de etiologia alérgica. Estudos de prevalência de sensibilidade usando testes cutâneos por picada revelaram valores que variam de 10% a 70%, dependendo do local onde foram efectuados e da população abrangida¹.

A maioria dos doentes com hipersensibilidade a pólenes sofre de rinite, muitas vezes associada a conjuntivite.

Em Portugal, as queixas de rinoconjuntivite são mais prevalentes na Primavera, principalmente de Abril a final de Junho. Contudo, alguns doentes mais sensíveis podem ter sintomas mesmo quando a concentração de pólenes é baixa (>20 e <50 grãos por metro cúbico), porquanto a maioria dos doentes com rinoconjuntivite sazonal são sensíveis a pólenes, cuja concentração aumenta durante a Primavera.

Apesar de a predisposição genética ser essencial para o desenvolvimento da patologia alérgica, o meio ambiente é importante no desencadeamento do tipo de hipersensibilidade.

Embora a prevenção primária através da evicção do contacto com os pólenes seja importante, nem sempre pode ser efectuada ou dificilmente é conseguida. Neste caso, a actuação do imunoalergologista incidirá principalmente a nível da prevenção secundária da doença.

Para controlo dos sintomas na rinoconjuntivite alérgica, são usados anti-histamínicos na forma tópica ou oral, associados a medicação anti-inflamatória, habitualmente os corticosteróides, que podem ser usados por via tópica para aplicação nasal ou por via oral, sendo preferencial a via tópica. Esta associação tem-se revelado eficaz no controlo da inflamação nasal, com melhoria da sintomatologia; o controlo da inflamação pode ser verificado através de estudo de biomarcadores na mucosa nasal, quer por lavagens quer por biopsia^{2,3}.

Nalguns casos é adicionada medicação adrenérgica, como a pseudoefedrina por via oral ou adrenérgicos em aplicação tópica. Estes deverão estar reservados para alívio de sintomas, nomeadamente da obstrução nasal na fase aguda, por curtos períodos de tempo (3 a 5 dias), devido à sua elevada taquifilaxia.

Uma outra abordagem terapêutica, que de alguma forma pode influenciar a evolução da doença alérgica, é proporcionada pela imunoterapia específica (IT), muito bem documentada em centenas de trabalhos científicos em todo o mundo, incluindo meta-análises, havendo provas concretas da sua eficácia quando comparada com placebo, em ensaios em dupla ocultação, quer na rinite e na rinoconjuntivite quer na asma⁴⁻¹¹.

Em trabalho publicado anteriormente¹² foi efectuada a avaliação da eficácia e segurança na administração de IT com pólenes de gramíneas *versus* placebo, durante um período de longa duração, num grupo de doentes com rinoconjuntivite sazonal de grau persistente a moderado segundo a classificação do *Allergic Rhinitis and Impact on Asthma* (ARIA)¹³.

Após a IT administrada durante cinco anos propusemo-nos avaliar a eventual manutenção dos benefícios alcançados dois anos após a suspensão do tratamento; assim, verificámos o comportamento dos doentes no que diz

respeito à sintomatologia e na necessidade do uso de medicação de alívio durante o período polínico. Após o término da IT em 2008, fizemos o acompanhamento dos doentes verificando a sua sintomatologia e o uso de medicação em 2009 e 2010.

METODOLOGIA

Foram avaliados durante sete anos 16 doentes com rinoconjuntivite alérgica sazonal, os quais efectuaram IT por via subcutânea com pólenes de gramíneas, comparativamente com um grupo de 13 doentes também com rinoconjuntivite alérgica sazonal, que não fez IT. A metodologia foi descrita em publicação anterior¹². Foram mantidas, semanalmente, informações regulares sobre contagens de pólenes e condições climáticas aos doentes de ambos os grupos. A interligação diária através de correio electrónico ou contacto telefónico foi disponibilizada.

A captação de pólenes foi efectuada por captador volumétrico tipo Hirst (Burkard Manufacturing Co. Ltd[®], Reino Unido) com capacidade para colheita de pólenes por um período de 7 dias e ligado à Rede Portuguesa de Aerobiologia¹⁴.

Para avaliação das condições meteorológicas utilizou-se a estação meteorológica Weather Monitor II (Davis Instruments[®], Estados Unidos da América), a qual estava diária e directamente ligada informaticamente a um servidor, fornecendo ao longo do período em estudo a direcção e a velocidade do vento, a pluviosidade, a temperatura exterior e interior, a humidade de exterior e interior e ainda a pressão atmosférica. Esta estação tem a possibilidade de efectuar previsão das condições climatéricas por um período de cerca de 72 horas.

Para avaliação dos sintomas dos doentes foi utilizada uma grelha de registo de sintomas. Esta grelha de sintomas, com 6 parâmetros, estertutos, rinorreia, prurido nasal, prurido ocular, lacrimejo e obstrução nasal, era preenchida diariamente por cada um dos doentes. Para caracterização da gravidade de sintomas foram utilizadas quatro possibi-

lidades de resposta. Assim, os doentes foram instruídos para registarem 0 para ausência de sintomas, 1 para existência de sintomas ligeiros, 2 para sintomas de média gravidade e 3 para sintomas mais graves, que de alguma forma pudessem influenciar a sua vida normal. O total semanal de sintomas por doente, avaliados pela grelha, poderia atingir o valor máximo de 126 pontos, ou seja, a soma teórica de 6 parâmetros x 3 níveis de gravidade durante 7 dias.

Após o devido consentimento informado, todos os doentes utilizaram um suporte de informação para registo diário de sintomas, onde também era registado o tipo

e a dosagem de todos os medicamentos tomados entre 1 de Março e 31 de Julho, relacionados com a patologia alérgica nos anos em estudo, ou seja, de 2004 a 2010 (Figura 1). O suporte de informação era enviado mensalmente através de correio electrónico ou por fax.

O uso de medicação para alívio dos sintomas foi registado diariamente pelos doentes. Foi considerado neste estudo o uso de anti-histamínicos orais, corticosteróides tópicos e outra medicação. Em outra medicação incluíram-se anti-histamínicos tópicos, descongestionantes orais, descongestionantes locais ou antagonistas dos leucotrienos.

Mês		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27	28	29	30	31			
Queixas nasais	Espirros	0																																	
		1																																	
		2																																	
		3																																	
	Corrimento nasal	0																																	
		1																																	
		2																																	
		3																																	
	Comichão nas narinas	0																																	
		1																																	
		2																																	
		3																																	
Narinas tapadas	0																																		
	1																																		
	2																																		
	3																																		
Olhos	Lacrimejo	0																																	
		1																																	
		2																																	
		3																																	
	Comichão nos olhos	0																																	
		1																																	
Normal	Limitada																																		
	Em casa por doença																																		
	Número de aplicações ou tomas																																		
Nome medicamento																																			

Figura 1. Grelha de sintomas para rinoconjuntivite

Foi avaliada a sintomatologia, o tipo de medicação utilizada e o número de embalagens de medicamentos consumidas.

Na fase inicial, a média de idade no grupo de IT era de 27,8 anos ($\pm 10,5$ anos), sendo homogéneo quanto ao género. No grupo de controlo a média de idade era de 24,6 anos ($\pm 11,8$ anos), também com homogeneidade no género.

Não havia diferença significativa quer na gravidade da doença, quer na média de idade ou género entre os grupos.

Para uma melhor adesão dos doentes ao estudo, foi decidido fornecer de forma personalizada e detalhada, com periodicidade semanal, a previsão das condições climáticas, sendo a contagem e identificação polínica efectuada através da Rede Portuguesa de Aerobiologia.

Para análise estatística dos dados, utilizou-se a seguinte metodologia: para a análise da variância das variáveis, quer para a análise da sintomatologia quer para o uso de vários tipos de medicação, usou-se o teste ANOVA e o teste *t* de Student. Foram considerados como significativos valores com $p < 0,05$. Nas correlações entre os sintomas por grupo, usou-se o método de Spearman. Foi usado o software SPSS versão 12 (SPSS Inc. Illinois, EUA).

RESULTADOS

A contagem de pólenes de gramíneas, assim como da totalidade de pólenes no ar atmosférico, sofreu alterações durante o período de sete anos em que decorreu o estudo. Foram significativamente diferentes, apesar do polinómetro estar colocado no mesmo local, a técnica de identificação ser a mesma e efectuada sempre pelo mesmo indivíduo. As diferenças nas concentrações totais de pólenes de gramíneas durante 6 anos, de Março a Julho (Figura 2) podem ter sido influenciadas pelas diferentes condições climáticas verificadas nos anos em estudo, nomeadamente na pluviosidade.

No entanto, quer a direcção do vento quer a velocidade média do vento, nos meses comparativamente aos anos em estudo, não foi significativamente diferente ($p > 0,05$). Mantiveram-se quase sempre níveis elevados de

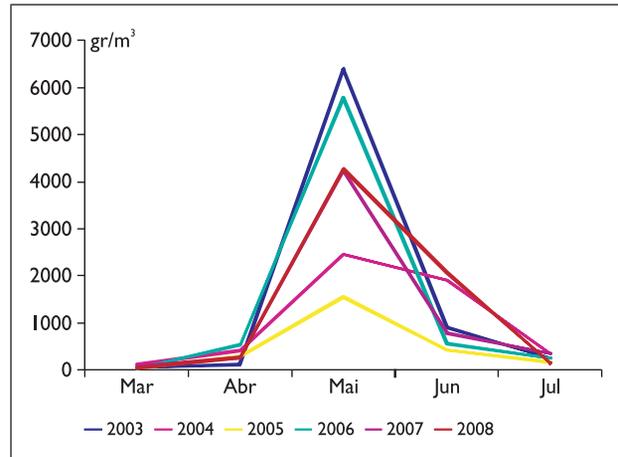


Figura 2. Número total de pólenes de gramíneas no período polínico de 2003 a 2008

pólenes de gramíneas, particularmente durante o mês de Maio, no período estudado.

Quanto ao somatório de sintomas (Figura 3), nos dois anos após suspensão de IT, considerando a média anual, nos doentes que efectuaram IT, foi significativamente menor quando comparado com o grupo de controlo ($p < 0,01$). A

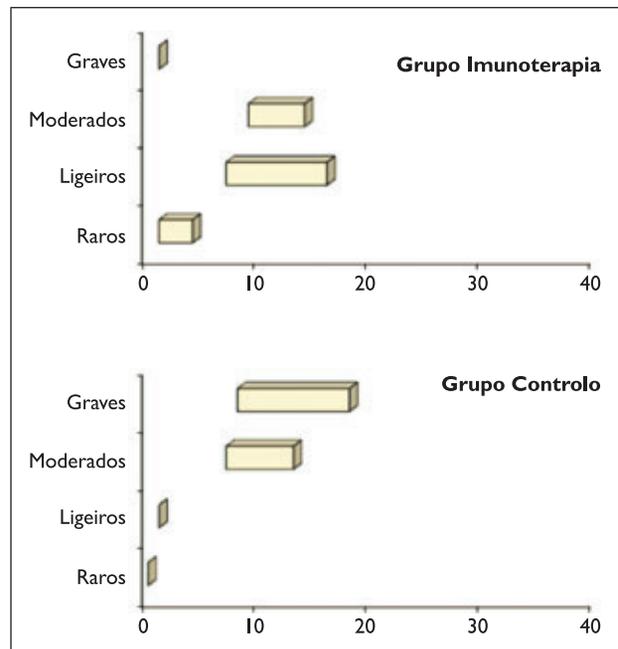


Figura 3. Sintomatologia média anual após suspensão de IT

Quadro 1. Número de dias de sintomas

	Imunoterapia					Controlo				
	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul	Mar	Abr	Mai	Jun	Jul
2004	62	107	383	208	47	65	114	377	195	51
2008	31	57	187	71	8	86	89	289	102	32
2010	27	38	161	46	10	54	71	263	76	12
Total	120	202	731	325	65	205	274	929	373	95

$p \leq 0,01$ Valor de p corresponde à diferença das médias

avaliação foi efectuada comparando a média de sintomas entre a fase inicial de selecção de doentes para o estudo, ou seja, antes da administração de qualquer terapêutica, e o período compreendido entre 1 de Março e 31 de Julho de cada ano, durante os 7 anos. Os doentes do grupo IT ficaram na maioria dos casos com sintomas ligeiros de rinoconjuntivite enquanto os do grupo de controlo mantiveram muitos dos sintomas iniciais, apesar das actuações de prevenção recomendadas e seguidas, ou seja, mantiveram-se com rinoconjuntivite persistente de grau moderado a grave.

Mesmo dois anos após a suspensão da IT, houve uma redução de 59% na sintomatologia dos doentes no grupo IT (Quadro 1), quando comparada com o grupo de controlo ($p < 0,01$). Verificou-se no final do estudo uma melhoria relacionada com a sintomatologia ocular que cor-

respondeu a uma redução de 63%, e uma redução de 55% na sintomatologia nasal, que é estatisticamente significativa ($p < 0,01$).

Também foi verificada uma redução de 42% na necessidade de uso de medicamentos de alívio para tratamento dos sintomas, quer no número de dias de tomas de anti-histamínicos, quer no número de dias de uso de corticosteróides de aplicação nasal (Figura 4). Esta diferença foi mais evidente e significativa ($p < 0,05$) no que concerne ao uso de anti-histamínicos, quando comparada com os corticosteróides tópicos (Quadro 2).

Refira-se que a necessidade de observação clínica, por agravamento ou insuficiente controlo de sintomas com a medicação, foi significativamente mais elevada no grupo de controlo ($p < 0,01$).

Quadro 2. Número de dias de medicação

	Imunoterapia				Controlo			
	AH	INC	Out	Total	AH	INC	Out	Total
2004	46	69	5	120	75	95	3	173
2005	31	57	2	90	86	89	3	178
2006	27	38	2	67	54	71	2	127
2007	15	29	1	45	81	48	1	130
2008	11	20	0	31	77	57	1	135
2009	14	18	0	32	81	50	2	133
2010	15	19	1	35	66	62	1	129

$p \leq 0,01$ – Valor de p corresponde à diferença das médias

AH – anti-histamínicos; INC – corticosteróides tópicos; Out – outra medicação

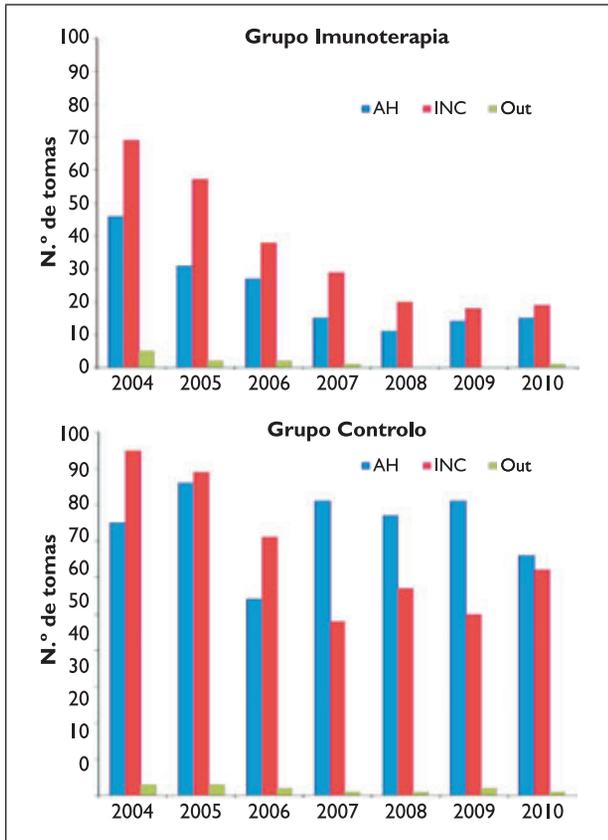


Figura 4. Uso de medicação de alívio no grupo IT versus controlo

DISCUSSÃO

Nos doentes com rinoconjuntivite polínica a sintomatologia está relacionado com a duração e intensidade dos períodos polínicos, os picos de polinização e a carga alérgica total durante esses períodos¹⁵⁻¹⁷. Existem variações anuais nas quantidades de pólenes no ar numa mesma região, influenciadas por modificações na temperatura do ar, pela velocidade e direcção do vento e pelos níveis de pluviosidade regional que alteram a polinização em várias espécies de plantas.

Neste estudo também verificámos que a concentração de pólenes no ar, para além da variabilidade anual, se prolongou para os meses de Junho e Julho, situação diferente da que ocorria em décadas anteriores¹⁸⁻²¹.

Este estudo, com a duração de 7 anos, foi suficientemente prolongado para avaliar, não só a eficácia da IT com pólenes de gramíneas, mas também os efeitos clínicos em doentes com rinoconjuntivite moderada a grave, após a suspensão do tratamento, apesar da variabilidade da quantidade de pólenes no ar atmosférico.

O estudo demonstrou que, 2 anos após a suspensão da IT, houve uma redução global em cerca de 50%, quer na sintomatologia quer na necessidade de uso de medicamentos de alívio. Refira-se que estes doentes tinham diagnóstico de rinoconjuntivite moderada a grave, sendo raros os doentes com rinite alérgica sazonal grave, que não têm alterações da sua qualidade de vida, e sem necessidade de uso de anti-histamínicos ou de outra medicação para alívio para controlo dos seus sintomas. É importante referir que segundo os critérios do ARIA são considerados como tendo rinite alérgica persistente os doentes que apresentam sintomas mais de 4 dias por semana e mais de 4 semanas seguidas.

Em trabalhos anteriores^{12,16} comprovou-se que a IT por via subcutânea com extracto de pólenes de gramíneas na fase pré-estacional era eficaz, de fácil adesão ao tratamento, e vantajosa quando comparada com a administração ao longo do ano. Os efeitos da IT subcutânea na modificação da sintomatologia e no uso de medicação de alívio foram demonstrados em vários estudos²²⁻²⁵. No entanto, na maioria dos trabalhos não foi efectuado tratamento durante cinco anos, nem avaliação dois anos após a suspensão da IT.

Neste estudo de IT por via subcutânea verificou-se uma eficácia na redução de sintomas (59%) e no uso de medicação de alívio (42%); sendo estes valores superiores à eficácia de IT por via sublingual em comprimidos com pólenes²⁶, em que a redução de sintomas e de medicação foi cerca de 30%.

A utilização de escala diária de sintomas tem-se revelado um instrumento muito útil na avaliação da qualidade de vida dos doentes com rinoconjuntivite e tem sido recomendada em *guidelines* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA)^{27,28}. O uso de seis parâmetros com escala

de gravidade de sintomas é essencial para avaliação da gravidade da sintomatologia média diária num estudo de longa duração; a escala utilizada permite a comparação entre dois tipos diferentes de tratamentos, numa mesma doença e em igual período. Embora algumas médias diárias na avaliação de sintomas possam ser influenciadas pelas médias diárias das concentrações polínicas, a correlação com gravidade dos sintomas e o uso de medicação de alívio conferem-nos a possibilidade de uma avaliação mais correcta e adequada à eventual variabilidade da doença. Também o nível diferente de exposição a pólenes pode influenciar, quer a sintomatologia quer o uso de medicação de alívio.

O uso de novas tecnologias, como a Internet, na pesquisa de informação sobre pólenes, e a disponibilidade de utilização de correio electrónico para o envio semanal dos dados de contagem de pólenes de gramíneas, foi uma mais-valia na transmissão de informação aos doentes. O esclarecimento de dúvidas e o apoio nas instruções da medicação contribuiu para uma melhor relação médico-doente, permitindo, de alguma forma, uma boa aderência ao tratamento e o envio das folhas mensais de sintomas ao longo do período em que decorreu o estudo, condição necessária e essencial para uma mais correcta avaliação.

CONCLUSÃO

A administração pré-sazonal durante cinco anos de IT por via subcutânea com pólenes de gramíneas, já evidenciada em estudos anteriores, revelou-se útil e eficaz nos dois anos subsequentes após suspensão do tratamento. Uma redução dos sintomas em cerca de 60% e uma redução superior a 40% no uso de medicação de alívio pode considerar-se muito significativa neste tipo de patologia. A redução dos sintomas traduziu-se numa melhoria da qualidade de vida dos doentes e na diminuição do uso de medicamentos.

Salienta-se que o registo diário de sintomas revelou-se essencial para uma melhor interligação funcional entre médico e doente com patologia alérgica; esta patologia,

que clinicamente poderá considerar-se como “crónica”, necessita de auto-avaliação e de uma boa adesão ao tratamento, para além de uma avaliação clínica periódica.

Nos doentes que efectuaram IT houve um evidente grau de satisfação, em termos de qualidade de vida, durante e após o período de tratamento.

Finalmente, o conhecimento de informação atempada, sobre a concentração polínica e as alterações climatéricas, em doentes portadores de rinoconjuntivite alérgica sazonal permitiu-lhes atitudes preventivas minimizando os efeitos do contacto com os alergénios aos quais são sensíveis.

AGRADECIMENTOS

À Rede Portuguesa de Aerobiologia sustentada e mantida pela Sociedade Portuguesa de Alergologia e de Imunologia Clínica (SPAIC), que tem sido de grande utilidade, quer para os médicos, quer para a população em geral e para os doentes com polinose em particular.

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto:

Carlos Nunes
Centro de Imunoalergologia do Algarve
Rua José António Marques, 3C - 4.º
8500-700 Portimão
E-mail: cn@imunoalergologia.com

REFERÊNCIAS

1. Loureiro G, Blanco B, São Braz M, Pereira C. Reactividade cruzada a aeroalergénios numa população alérgica da Cova da Beira. *Rev Port Imunoalergologia* 2003;11:107-16.
2. Mygind N, Secher C, Kirkegaard J. Role of histamine and antihistamines in the nose. *Eur J Resp Dis* 1983;64 (Suppl 128):16-20.
3. Mygind N, Naclerio RM. Intranasal corticosteroids. *In: Naclerio MN, Durham SR., Mygind N (Eds.). Rhinitis mechanisms and management. Lung biology in health and disease. New York Marcel Dekker; 1998:221-56.*

4. Arvidsson M, Löwhagen O, Rak S. Effect of a two years placebo controlled immunotherapy on upper and lower airways symptoms and medication in patients with birch pollen allergy. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:777-83.
5. Abramson MJ, Puy RM, Weiner JM. Is allergen immunotherapy effective in asthma? A meta-analysis and randomized controls trials. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:969-74.
6. Ross RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of immunotherapy in the management of allergic rhinitis. An analysis of prospective, randomized, double blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther* 2000;22:342-50.
7. The current status of allergen immunotherapy (hyposensitisation). Report WHO/IUIS Working Group. *Allergy* 1989;44:369-79.
8. Bousquet J, Hejjaoui A, Skassa-Brociek W, Guerin B, Maasch HJ, Gdivert H, et al. Double blind, placebo-controlled immunotherapy with mixed grass pollens allergoids. Rush immunotherapy with allergoids and standardized orchard grass pollens extract. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:591-8.
9. Varney VA, Gaga M, Frew AJ, Aber VR, Kay AB, Durham SR. Usefulness of immunotherapy in patients with severe summer hay fever uncontrolled by anti-allergic drugs. *BMJ* 1991;302:265-9.
10. Bousquet J, Lockey RF, Malling HJ. WHO Position Paper. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. *Allergy* 1998; 53 (Suppl 44):1-42.
11. Mailing HJ. Immunotherapy as an effective tool in allergy treatment. *Allergy* 1998;53:461-72.
12. Nunes C, Ladeira S. Imunoterapia específica pré-estacional de curta duração na rinoconjuntivite polínica versus placebo. *Rev Port Imunoalergologia* 2010;18:39-56.
13. Projecto ARIA: <http://www.whiar.com>
14. Rede Portuguesa de Aerobiologia: <http://www.rpaerobiologia.com>
15. Durham SR, Kay AB, Hamid Q. Changes in allergic inflammation associated with successful immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;107:282-4.
16. Nunes C, Ladeira S. Ensaio com imunoterapia de curta duração na rinoconjuntivite sazonal. *Rev Port Imunoalergologia* 2006;14:331-41.
17. Azevedo L, Berenstein M, Junior F. Analysis of influence of climatic changes and atmospheric pollutants on respiratory diseases in children. *Alergia, Asma e Imunologia Pediátricas* 1999;8:78-84.
18. Emberlin JC, Norris-Hill J. The influence of wind speed on the ambient concentrations of pollen from Gramineae, Platanus and Betula in the air of London, England. In: Muilenberg M, Burge H (Eds.). *Aerobiology*. Lewis Publishers; 1996:206-12.
19. Emberlin J, Mullins J, Corden J, Millington W, Brooke M, Savage M. Regional variations in grass pollen seasons in the UK, long-term trends and forecast models. *Clin Exp Allergy* 1999;29:347-56.
20. Hajat S, Haines A, Atkinson RW, Bremner S, Anderson HR, Emberlin J. Association between air pollution and daily consultations with general practitioners for allergic rhinitis in London, United Kingdom. *Am J Epidemiol* 2001;153:704-14.
21. WHO Europe – EIONET – Air and climate changes: <http://www.health.fgov.be>
22. Balda BR, Wolf H, Baumgarten, C, Klimek L, Rasp G, Kunkel G, et al. Tree-pollen allergy is efficiently treated by short-term immunotherapy (STI) with seven preseasonal injections of molecular standardized allergens. *Allergy* 1998;53:740-8.
23. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
24. Walker SM, Varney VA, Gaga M, Jacobson MR, Durham SR. Grass pollen immunotherapy: efficacy and safety during a 4-year follow-up study. *Allergy* 1995;50:405-13.
25. Jacobsen L, Petersen BN, Wihl JA, Lowenstein H, Ipsen H. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6 year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914-20.
26. Durham S, Emminger W, Kapp A, Colombo G, Monchy J, Rak S, Scadding G, et al. Long-term clinical efficacy in grass pollen-induced rhinoconjunctivitis after treatment with SQ-standardized grass allergy immunotherapy tablets. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:131-8.
27. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development on products for specific immunotherapy for the treatment of allergic diseases. London: European Medicines Agency; 2008. CHMP/EWP/18504/2006[Final].
28. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of allergic rhinoconjunctivitis. London: European Medicines Agency; 2004. CHMP/EWP/2455/02,1-9.