



Centro Universitário Faminas – FAMINAS
Bacharelado em Biomedicina

ANNA KAROLINA ANDRADE MOURA

**IMUNIZANDO O FUTURO: DESVENDANDO A EFICIÊNCIA DA
IMUNOTERAPIA DE VACINAS ANTIALÉRGICAS IMUNOESTIMULANTES**

Muriaé- MG

2024

ANNA KAROLINA ANDRADE MOURA

**IMUNIZANDO O FUTURO: DESVENDANDO A EFICIÊNCIA DA
IMUNOTERAPIA DE VACINAS ANTIALÉRGICAS IMUNOESTIMULANTES**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Curso de Bacharelado em Biomedicina, do Centro Universitário Faminas – FAMINAS, como requisito parcial a obtenção do título de bacharel em Biomedicina.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Mariana de Almeida Azevedo.

Muriaé- MG

2024

M929i Moura, Anna Karolina Andrade

Imunizando o futuro: desvendando a eficiência da imunoterapia de vacinas antialérgicas imunoestimulantes. / Anna Karolina Andrade Moura; Mariana de Almeida Azevedo (orient.) – Muriaé, 2024.
87 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a Mariana de Almeida Azevedo

Trabalho de Conclusão de Curso (graduação em Biomedicina) –
Centro Universitário FAMINAS, Muriaé, MG, 2024.

1. Alergia respiratória - Imunoterapia. 2. Agentes antialérgicos –
Vacinação. 3. Biomedicina I. Azevedo, Mariana de Almeida, Prof.^a
Dr^a, orient. II Centro Universitário FAMINAS. III. Título.

CDD: 610

Ficha Catalográfica elaborada na Biblioteca Central - FAMINAS

AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus, à minha mãe, Nossa Senhora das Graças, e a meu querido Santo Expedito, que foram meu amparo e fortaleza ao longo de toda a graduação, especialmente durante a redação deste trabalho. Expresso minha imensa gratidão aos meus pais, Guilelton Rodrigues de Moura e Alexsandra Andrade Moura, por tudo o que sempre fizeram por mim. A realização deste sonho não seria possível sem o apoio de vocês. Agradeço por todo o sacrifício dedicado a mim, por trabalharem incansavelmente para que eu pudesse me concentrar exclusivamente nos estudos. Obrigada por tudo; vocês são o alicerce da minha vida.

Agradeço também à minha irmã, Maria Luiza Andrade Moura, por todo o apoio e carinho que me dedicou durante este trabalho e ao longo de toda a graduação. Amo você! Agradeço ainda ao meu fiel companheiro, Tedy, meu cãozinho, que, apesar de ser um animal, compartilhou cada emoção comigo e esteve ao meu lado nos momentos de maior aflição durante a redação deste trabalho. Deixo um agradecimento muito especial ao meu querido avô, João Francisco Moura (in memoriam), que sempre acreditou no meu potencial e me incentivou a alcançar este sonho. Sei que, lá do céu, ele celebra essa conquista comigo. À minha avó, Marlene Andrade Moura, minha eterna gratidão por todo o apoio e cuidado que sempre teve comigo ao longo da graduação. Amo você, vovó.

Meu agradecimento também vai para meu namorado, João Gabriel Luiz Rocha, que foi mais que um companheiro durante toda a graduação; obrigada, meu amor, por estar ao meu lado, por abrir mão dos seus momentos de descanso para me auxiliar e por ser meu apoio moral em todas as dificuldades. Sou muito grata por ter você em minha vida. Te amo muito!

Agradeço ainda aos meus amigos, aqueles de fora da faculdade, que sempre me apoiaram, e aos amigos que fiz ao longo da graduação, que dividiram comigo os desafios desses quatro anos e que levarei para a vida. Por fim, expresso minha sincera gratidão à minha orientadora, Mariana de Almeida Azevedo, que, além de me orientar neste trabalho, foi uma verdadeira mentora ao longo desse processo. Sua orientação foi além do acadêmico; você se tornou uma amiga, sempre presente com apoio e ensinamentos valiosos. Sou imensamente grata por tudo o que fez por mim. Levo você com carinho em meu coração para sempre.

EPÍGRAFE

É justo que muito me custe, o que muito vale.

Santa Teresa D'Ávila

RESUMO

Este estudo investigou a eficiência e a segurança da imunoterapia com vacinas antialérgicas como estratégia terapêutica para doenças respiratórias crônicas, especialmente a asma e a rinite alérgica, que afetam milhões de pessoas globalmente. A partir de uma revisão narrativa, a pesquisa abordou diversos métodos de imunoterapia, como imunoterapia sublingual (SLIT), subcutânea (SCIT) e intradérmica, além de tratamentos com medicamentos biológicos, como omalizumabe, dupilumabe e mepolizumabe, focados em modular respostas imunológicas específicas e reduzir reações alérgicas exacerbadas. Sendo assim, os resultados destacam que a imunoterapia não apenas reduz os sintomas, mas também modifica a resposta imunológica ao alérgeno ao longo do tempo, promovendo uma dessensibilização gradual e duradoura. O uso de biológicos tem se mostrado uma inovação promissora, especialmente em casos de asma e rinite graves ou refratários, devido à sua ação direcionada nas vias imunológicas inflamatórias. Esses tratamentos biológicos são associados a uma melhora na qualidade de vida, com redução de exacerbações e da necessidade de uso de corticosteroides, além de um perfil de segurança considerado favorável, embora alguns efeitos colaterais leves possam ocorrer. Além das abordagens individuais de imunoterapia e biológicos, o trabalho ressaltou a importância de uma avaliação personalizada para cada paciente, considerando o tipo de alergia, gravidade, e resposta clínica, o que permite um tratamento mais eficaz e adaptado. A necessidade de continuidade em pesquisas foi enfatizada, tanto para melhorar a compreensão sobre os mecanismos de ação dos tratamentos quanto para estimular a inovação e o desenvolvimento de terapias mais seguras e eficazes. Conclui-se que a imunoterapia com vacinas antialérgicas, aliada ao uso de biológicos, é uma estratégia robusta para o tratamento e controle das alergias respiratórias, com um papel preventivo que pode modificar o curso natural dessas doenças, reduzindo seu impacto na vida dos pacientes e oferecendo uma opção terapêutica com potencial de prevenção e remissão a longo prazo.

Palavras-chave: Imunoterapia; Vacinas antialérgicas; Biológicos; Alergias respiratórias; Rinite alérgica e asma.

ABSTRACT

This study investigated the efficiency and safety of immunotherapy with anti-allergic vaccines as a therapeutic strategy for chronic respiratory diseases, especially asthma and allergic rhinitis, which affect millions of people globally. From a bibliographic review, the research addressed several immunotherapy methods, such as sublingual (SLIT), subcutaneous (SCIT) and intradermal immunotherapy, as well as treatments with biological drugs, such as omalizumab, dupilumab and mepolizumab, focused on modulating specific immune responses and reducing exacerbated allergic reactions. Thus, the results highlight that immunotherapy not only reduces symptoms, but also modifies the immune response to the allergen over time, promoting a gradual and lasting desensitization. The use of biologicals has proven to be a promising innovation, especially in cases of severe or refractory asthma and rhinitis, due to its targeted action on inflammatory immunological pathways. These biological treatments are associated with an improvement in quality of life, with a reduction in exacerbations and the need to use corticosteroids, in addition to a safety profile considered favorable, although some mild side effects may occur. In addition to individual immunotherapy and biological approaches, the work highlighted the importance of a personalized evaluation for each patient, considering the type of allergy, severity, and clinical response, which allows a more effective and adapted treatment. The need for continuity in research was emphasized, both to improve the understanding of the mechanisms of action of treatments and to stimulate innovation and the development of safer and more effective therapies. It is concluded that immunotherapy with anti-allergic vaccines, combined with the use of biologicals, is a robust strategy for the treatment and control of respiratory allergies, with a preventive role that can modify the natural course of these diseases, reducing their impact on the lives of patients and offering a therapeutic option with potential for long-term prevention and remission.

Keywords: Immunotherapy; Anti-allergic vaccines; Biological; Respiratory allergies; Allergic rhinitis and asthma.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Imunidade inata e adaptativa. Os mecanismos da imunidade inata fornecem a defesa inicial contra infecções. As respostas imunes adaptativas se desenvolvem posteriormente e necessitam de ativação dos linfócitos. A cinética das respostas imunes inata e adaptativa são aproximações e podem variar em diferentes infecções. Somente tipos celulares selecionados são mostrados. ILCs, células linfoides inatas; NK, natural killer..... 15

Figura 2: Fluxograma da metodologia do trabalho aplicada no PUBMED..... 27

Figura 3: Fluxograma da metodologia do trabalho aplicada no SCIELO.....28

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Classes principais de anticorpos e suas principais características e funções.....	16
Tabela 2: Análises dos dados obtidos em artigos da revisão sobre a imunoterapia e vacinas antialérgicas no tratamento de alergias respiratórias, como asma e rinite.....	30
Tabela 3: Terapias combinadas encontradas na análise.....	53
Tabela 4: Terapias combinadas relevantes para o estudo.....	55
Tabela 5: Terapias citadas nos resultados encontrados, sem relevância clínica para o presente estudo.....	60

LISTA DE SIGLAS

- AA_dSS:** Pontuação média de sintomas ajustados.
- ACT:** Teste de controle de asma.
- ANVISA:** Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
- APC:** *Antigenpresenting cell*.
- AR:** Rinite alérgica.
- Asbai:** Associação Brasileira de Alergia e Imunologia.
- AZE:** Azelastina.
- BDP:** Beclometasona Dipropionato.
- CD20:** Marcador de célula B.
- CD4:** Marcador de célula T auxiliar.
- CMM:** Tratamento médico continuado.
- COO:** Corticosteroides orais.
- CRS_wNP:** Rinossinusite crônica com pólipos nasais.
- CTS:** Pontuação total combinada.
- CVF:** Capacidade vital forçada.
- DNA:** Ácido Desoxirribonucleico.
- DP:** Dermatofagoide Pteronyssinus.
- EA:** Evento adverso.
- ESS:** Cirurgia endoscópica sinusal.
- FcεRI:** Receptor celular de alta afinidade de IgE.
- FDA:** Administração de Alimentos e Medicamentos.
- FeNO:** Óxido Nítrico Exalado Fracionado.
- FFNS:** Spray nasal de furoato de fluticasona.
- FP:** Propionato de fluticasona.
- HDM:** Ácaros de poeira doméstica.
- IDIT:** Imunoterapia intradérmica.
- IFN-γ:** Interferon gama.
- IgA:** Imunoglobulina A.
- IgD:** Imunoglobulina D.
- IgE:** Imunoglobulina E.
- IgG:** Imunoglobulina G.
- IgM:** Imunoglobulina M.
- IL – 1:** Interleucina 1.

IL – 10: Interleucina 10.

IL – 4: Interleucina 4.

IL – 6: Interleucina 6.

IL – 2: Interleucina 2.

IL – 13: Interleucina 13.

IL – 5: Interleucina 5.

ILIT: Imunoterapia intralinfática.

MABs: Anticorpos monoclonais.

MFNS: Spray nasal de furoato de mometasona.

MID: Diferença mínima importante.

mRNA: Ácido ribonucleico mensageiro.

N-ERD: Doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides.

NPS: Escore de pólipos nasais.

NS: Terapia contínua com esteroides intranasais.

PAR: Rinite alérgica perene.

PFE: Fluxo expiratório de pico.

Phl: Pólen de Phleum (refere-se ao pólen de gramíneas).

PMNs: Leucócitos polimorfonucleares.

QALYs: Avaliar a eficácia da medicação em termos de anos de vida ajustados pela qualidade.

QLAAQ: Questionário de qualidade de vida em adultos com asma.

RA: Rinite alérgica.

RSCE: Rinossinusite crônica eosinofílica.

rTNSS: Reflective total nasal symptom score (pontuação total reflexiva de sintomas nasais).

SAR: Rinite alérgica sazonal.

SCIT: Imunoterapia subcutânea.

SIgG: Specific immunoglobulin G (imunoglobulina G específica).

SIgG4: Specific immunoglobulin G4 (imunoglobulina G4 específica).

SLIT: Imunoterapia sublingual.

SN: Sprays nasais.

SNOT-22: Teste de desfechos sino-nasais de 22 itens.

SPT: Escores de teste cutâneo de puntura.

SQ: Sublingual.

SRU: Unidades de reatividade padrão.

TCA: Teste de controle da asma.

Th2: Células T auxiliares do tipo 2.

TMS: Pontuação total de medição.

TNF α : Fator de necrose tumoral alfa.

TNSS: Pontuação total de sintomas nasais.

TOSS: Escore total de sintomas oculares.

Tregs: Células T reguladoras.

TRSS: Pontuação total de sintomas de rinite.

TSQM: Questionário de satisfação com o tratamento para medicação.

VAS: Escala visual analógica.

VEF1: Volume expiratório forçado basal no primeiro segundo.

VLPs: Partículas semelhantes a vírus.

Sumário

1. INTRODUÇÃO.....	15
1.1. Hipersensibilidade tipo I.....	18
1.2. Alergias.....	19
1.3. Vacinas	22
1.4. Imunoterapia de vacinas antialérgicas.....	22
1.5. Asma e rinite alérgica	23
2. OBJETIVOS	25
2.1. Objetivo geral.....	25
2.2. Objetivos específicos	25
3. METODOLOGIA.....	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO.....	29
4.1. Medicamentos biológicos:	41
4.2. Imunoterapias:.....	43
4.3. Medicamentos imunobiológicos ou imunoterapias?:.....	48
4.4. Corticosteroides:.....	50
4.5. Dispositivos nasais e sprays:.....	51
4.6. Terapias combinadas	53
4.7. Outras terapias não imunoterápicas:	60
5. CONCLUSÃO.....	61
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	62
7. APÊNDICE 1	87

1. INTRODUÇÃO

Em primeiro plano, cabe ressaltar que a imunologia é uma disciplina dentro das ciências biológicas que investiga o sistema de defesa humano, incluindo as células e as moléculas participantes desse processo. Algumas dessas células e moléculas do sistema imune, uma vez produzidas, permanecerão para sempre no organismo que a produziu e, por essa razão, podem ser utilizadas no diagnóstico de doenças, principalmente das doenças autoimunes e infectocontagiosas. Ademais, a importância da imunologia transcende a resposta imune individual, influenciando positivamente a qualidade de vida e a longevidade da população (Ribeiro, *et al.*, 2019).

A priori, vale salientar que as defesas do hospedeiro são agrupadas em imunidade inata, a qual confere proteção imediata contra a invasão microbiana, e em imunidade adaptativa, que se desenvolve de forma mais lenta e confere uma defesa mais especializada contra infecções (Figura 1). Sendo assim, a importância conjunta dessas duas formas de imunidade é evidente na capacidade do corpo de enfrentar uma ampla gama de ameaças, proporcionando resistência imunológica tanto imediata quanto a longo prazo ao organismo (Abbas, *et al.*, 2021).

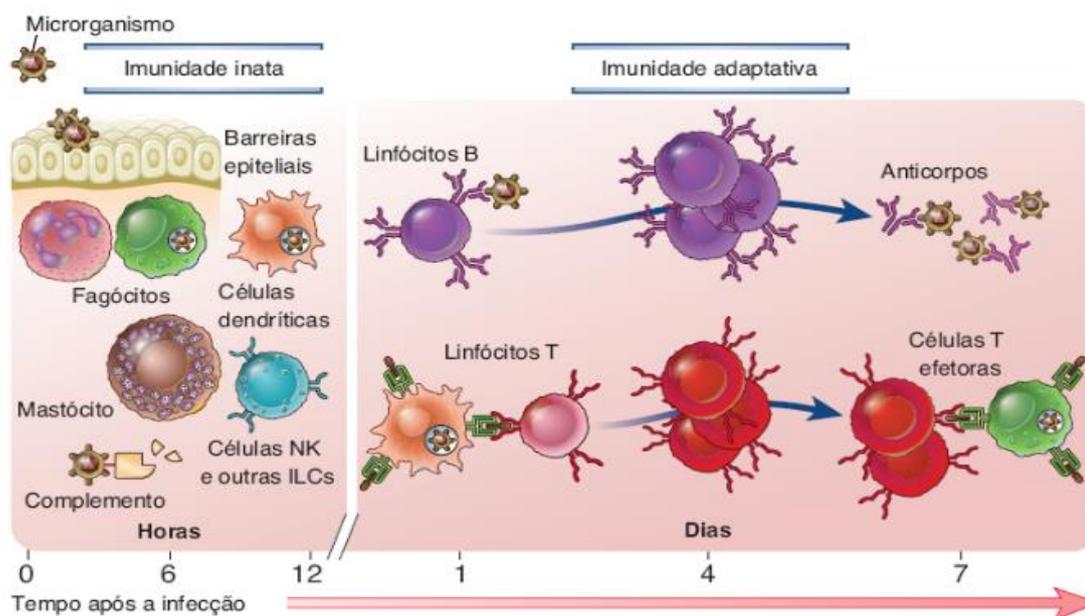


Figura 1: Imunidade inata e adaptativa. Os mecanismos da imunidade inata fornecem a defesa inicial contra infecções. As respostas imunes adaptativas se desenvolvem posteriormente e necessitam de ativação dos linfócitos. A cinética das respostas imunes inata e adaptativa são aproximações e podem variar em diferentes infecções. Somente tipos celulares selecionados são mostrados. ILCs, células linfoides inatas; NK, natural killer.

Fonte: Abbas, *et al.*, 2023.

A posteriori, a imunidade adaptativa produz os anticorpos, também conhecidos como imunoglobulinas (Ig), que são proteínas produzidas pelo sistema imunológico

em resposta à presença de antígenos, como bactérias, vírus e outras substâncias estranhas ao organismo. Existem cinco classes principais de anticorpos (Tabela 1), cada uma com características estruturais e funções específicas que contribuem para a resposta imunológica do organismo contra agentes patogênicos (Moraes, *et al.*, 2013).

Tabela 1: Classes principais de anticorpos e suas principais características e funções

IgM (Imunoglobulina M):	É o primeiro anticorpo a ser produzido em resposta a uma infecção aguda. Possui um papel importante na ativação do sistema complemento e na aglutinação de microrganismos.
IgG (Imunoglobulina G):	É o anticorpo mais abundante no sangue e nos fluidos corporais. É eficaz na neutralização de toxinas bacterianas, na opsonização de microrganismos para fagocitose e na ativação do sistema complemento.
IgA (Imunoglobulina A):	É encontrado principalmente nas secreções mucosas, como saliva, lágrimas, leite materno e secreções respiratórias e intestinais. Protege as superfícies mucosas contra infecções bacterianas e virais.
IgE (Imunoglobulina E):	Está envolvido nas reações alérgicas, ligando-se a receptores na superfície de células do tipo mastócitos e basófilos. Sua ativação desencadeia a liberação de histamina e outros mediadores, resultando em sintomas alérgicos.
IgD (Imunoglobulina D):	Sua função exata não é totalmente compreendida, mas acredita-se que esteja envolvido na ativação de células B durante a resposta imune. É encontrado principalmente na superfície de células B imaturas.

Fonte: Autoral, adaptado de Moraes, *et al.*, 2013.

O controle da resposta imunológica é apresentado como um conjunto de mecanismos que mantém o equilíbrio entre a defesa eficaz contra patógenos e a prevenção de danos aos tecidos do próprio organismo. Entretanto, o sistema imunológico utiliza processos como a tolerância central e periférica para eliminar ou inativar células autorreativas, prevenindo o desenvolvimento de doenças autoimunes. No timo e na medula óssea, ocorre a seleção de linfócitos que não reagem de forma exagerada aos próprios antígenos, enquanto nos tecidos periféricos, células T autorreativas podem ser suprimidas ou induzidas à morte celular (Abbas, *et al.*, 2023).

As células T reguladoras (Tregs) são essenciais nesse processo, pois inibem a atividade de células efetoras e secretam citocinas imunossupressoras, como IL-10 e

TGF- β , que ajudam a controlar a inflamação. Ademais, outro mecanismo chave são os checkpoints imunológicos, como as moléculas CTLA-4 e PD-1, que agem como “freios” para evitar a ativação prolongada das células T. Além disso, a apoptose de células imunes efetoras após a resolução da infecção garante que o sistema retorne ao estado de repouso, prevenindo inflamações crônicas. Esses mecanismos de regulação, portanto, são cruciais para manter o equilíbrio entre defesa e autotolerância (Abbas, *et al.*, 2023).

Dessa forma, o sistema imunológico desempenha um papel crucial na manutenção da saúde e na proteção do corpo humano contra invasões microbianas. No entanto, esse mesmo sistema pode levar a respostas imunes e inflamatórias exageradas que resultam em desfechos adversos conhecidos como reações de hipersensibilidade. Existem quatro classificações tradicionais para reações de hipersensibilidade, e estas incluem reações Tipo I, Tipo II, Tipo III e Tipo IV (Abbas, *et al.*, 2023).

A hipersensibilidade do tipo I, também conhecida como reação imediata, envolve a liberação de anticorpos mediados pela imunoglobulina E (IgE) em resposta a um antígeno solúvel, o que provoca a degranulação dos mastócitos e a liberação de histamina e outros mediadores inflamatórios. Já a hipersensibilidade do tipo II, ou reações citotóxicas, envolve anticorpos IgG e IgM, que ativam o sistema complemento, resultando em dano celular ou lise. A hipersensibilidade do tipo III, relacionada à formação de imunocomplexos, envolve os anticorpos IgG, IgM e, ocasionalmente, IgA. O acúmulo desses imunocomplexos ativa o sistema complemento, o que atrai leucócitos polimorfonucleares (PMNs) e causa danos teciduais. Por fim, a hipersensibilidade do tipo IV, ou retardada, é mediada por células T. A ativação dessas células ou de macrófagos, desencadeada pela liberação de citocinas, resulta em lesões teciduais (Abbas, *et al.*, 2023).

Vale salientar que uma hipersensibilidade pode levar a um choque anafilático em casos graves; nem todas as reações de hipersensibilidade resultam em choque anafilático, mas em algumas situações, a resposta do sistema imunológico pode ser tão intensa que causa uma reação em todo o corpo, incluindo queda na pressão arterial e dificuldade respiratória, caracterizando um choque anafilático (Silva, Roselino, 2003).

Todavia, choque anafilático são reações sistêmicas graves, de rápido desenvolvimento e potencialmente fatais que ocorrem após o contato com o gatilho,

seguidas pela liberação de uma série de substâncias que afetam a permeabilidade vascular, o tônus da musculatura lisa dos vasos sanguíneos e brônquios, com ativação da cascata inflamatória sistêmica. Ademais, do ponto de vista fisiopatológico, pode ser uma resposta imune mediada por IgE seguida de liberação maciça de mediadores biologicamente ativos de mastócitos e basófilos (dependentes de IgE). Conquanto, se o mastócito/basófilo for degranulado através de uma via direta livre de IgE, ele é não alérgico (anafilaxia anafilactóide não dependente de IgE) (Krcmová, Novosad, 2019).

Outrossim, cabe ressaltar que o diagnóstico de anafilaxia é determinado com base em critérios clínicos, levando em consideração a necessidade de iniciar sem demora a terapia em uma condição de risco de vida. Desse modo, a adrenalina é o medicamento de primeira linha no tratamento da anafilaxia e não há contraindicação ao seu uso. O fornecimento precoce de ingestão venosa é essencial para que o paciente desenvolva hipotensão, uma vez que se não tratado rapidamente, o choque anafilático pode ser fatal (Krcmová, Novosad, 2019).

1.1. Hipersensibilidade tipo I

As hipersensibilidades tipo I incluem doenças atópicas, que são respostas imunes mediadas por IgE exagerada (isto é: asma, rinite, conjuntivite e dermatite), e doenças alérgicas, que são respostas imunes a alérgenos estranhos (ou seja, anafilaxia, urticária, angioedema, alergias alimentares e medicamentosas). Os alérgenos que resultam em uma hipersensibilidade tipo I podem ser inofensivos (ou seja, pólen, ácaros, alimentos, drogas, etc.) ou mais perigosos, como venenos de insetos. Ademais, a reação pode se manifestar em diferentes áreas do corpo e pode resultar em casos como: rinite alérgica nasal ou febre do feno; conjuntivite alérgica ocular, potencialmente devido a alérgenos sazonais, como esporos de pólen ou mofo; urticária dermatológica, eczema atópico ou eritema; angioedema de partes moles; reações pulmonares, como asma alérgica ou hipóxia; reação sistêmica, que é uma emergência médica com risco de vida, e também conhecida como anafilaxia (Abbas, *et al.*, 2023).

Entretanto, existem certos fatores de risco que aumentam a chance de doenças alérgicas. Esses fatores incluem distribuição geográfica, riscos ambientais como poluição ou status socioeconômico, predisposição genética ou a "hipótese da higiene". Vale enfatizar que a "hipótese da higiene" sugere que as práticas de boa higiene na sociedade moderna e a falta de exposição precoce a muitos micróbios ou

antígenos podem resultar em falhas no funcionamento do sistema imunológico. Como tal, a hipótese sugere que a exposição precoce a uma gama diversificada de micro-organismos e antígenos pode realmente levar à diminuição geral das taxas de alergias, asma e outros distúrbios imunológicos (Cabral, 2023).

Contudo, a hipersensibilidade tipo I ocorre como resultado da exposição a um antígeno. A resposta ao antígeno ocorre em dois estágios: o estágio de sensibilização e o estágio de efeito. Na fase de sensibilização, o hospedeiro experimenta um contato assintomático com o antígeno. Posteriormente, no período de "efeito", o hospedeiro pré-sensibilizado é reintroduzido ao antígeno, o que leva a uma resposta imune anafilática ou atópica do tipo I. Entretanto, existem vários tipos de antígenos aos quais o hospedeiro pode ser exposto, e exemplos incluem alergias alimentares (por exemplo, nozes, ovos, soja, trigo, mariscos, etc.), fonte animal (ou seja, abelha, vespa, gatos, insetos, ratos, etc.), fatores ambientais (por exemplo, ácaros, látex, pólen, mofo, etc.), doenças atópicas (por exemplo, asma alérgica, rinite alérgica, conjuntivite, dermatite, etc.), reações transfusionais, reações induzidas por medicamentos (ou seja, antibióticos) e reação sistêmica a um alérgeno (isto é, urticária) ou anafilaxia (Abbas, *et al.*, 2023).

1.2. Alergias

As alergias são bastante comuns na população brasileira. De acordo com a Associação Brasileira de Alergia e Imunologia (Asbai), aproximadamente 30% dos brasileiros possuem algum tipo de alergia. Esse dado justifica o grande interesse que o público em geral e a comunidade médica têm em relação ao diagnóstico e tratamento dessas enfermidades. Entre as manifestações mais frequentes estão as alergias respiratórias, oculares e cutâneas (Nicoletti, 2023).

As doenças alérgicas mediadas por hipersensibilidade estão em crescimento mundial, principalmente nas populações urbanas, e são mais prevalentes em países desenvolvidos. Fatores ambientais, como exposição a alérgenos, poluição e hábitos de vida urbanos, juntamente com predisposição genética, têm contribuído para o aumento da incidência (Abbas, *et al.*, 2021).

A priori, o algoritmo de diagnóstico para as doenças alérgicas tem início com história clínica e exame físico detalhados. Enquanto a causa dos sintomas alérgicos pode ser óbvia quando estes aparecem minutos após a exposição a um alérgeno; frequentemente mais de um alérgeno pode ser suspeito pelas circunstâncias. Ao se

estabelecer uma associação temporal entre história médica, familiar e ambiental com a exposição alergênica e sintomas alérgicos, pode-se suspeitar ou confirmar a doença alérgica, dependendo da força e consistência dos achados. Entretanto, na maioria das vezes, a confirmação do diagnóstico dependerá de testes *in vivo* ou *in vitro* para verificar o desencadeamento da reação de hipersensibilidade específica pelo paciente (Cabral, 2023).

A posteriori, a maior parte das alergias por antígenos ambientais, alimentos e medicações clinicamente significantes são causadas por processos inflamatórios envolvendo a imunoglobulina E (IgE); quando uma pessoa é exposta a tais alérgenos, o sistema imunológico pode produzir IgE específica para o mesmo. Desse modo, esta IgE liga-se a células chamadas mastócitos e basófilos, que são encontradas em tecidos como pele, vias respiratórias e trato gastrointestinal. Com isso, quando a mesma é exposta novamente ao mesmo alérgeno, ele pode se ligar às moléculas de IgE já fixadas nas células, desencadeando uma série de eventos que resultam na liberação de substâncias químicas, como histamina, que causam os sintomas da alergia, como inchaço, coceira, espirros, urticária, entre outros. Portanto, o IgE desempenha um papel central nas reações alérgicas ao mediar a resposta imunológica a esses alérgenos específicos (Moraes, *et al.*, 2013).

Além do mais, vale salientar que a imunoglobulina E (IgE), evoluiu primariamente como uma parte essencial das respostas imunes adaptativas aos parasitas helmínticos, e tornou-se posteriormente famosa por seu papel como mediadora de reações alérgicas. Contudo, as respostas imunes iniciadas por IgE foram designadas reações de hipersensibilidade imediata ou do tipo 1, um termo que transmite a sensibilidade extrema do anticorpo IgE aos antígenos e a rápida velocidade dessa resposta imune. A produção elevada de IgE está presente em indivíduos com condições atópicas, asma, rinite alérgica e dermatite (Kashiwabara, *et al.*, 2018).

Outrossim, vale enfatizar que o IgE está principalmente envolvido em reações alérgicas a antígenos ambientais, alimentos e medicamentos, em vez do IgG, devido a várias razões. Primeiramente, o IgE apresenta alta especificidade para alérgenos particulares, pois cada molécula de IgE é projetada para se ligar a um tipo específico de alérgeno, o que possibilita uma resposta imune direcionada e eficiente. Além disso, o IgE tem a capacidade de se ligar a receptores de alta afinidade presentes em mastócitos e basófilos, células que desempenham um papel central nas reações

alérgicas. Quando o alérgeno se liga ao IgE, ocorre a ativação dessas células, resultando na liberação de mediadores inflamatórios que causam os sintomas alérgicos. Essa ativação também gera uma resposta rápida e intensa do sistema imune, provocando uma série de sintomas alérgicos que podem variar de leves a graves (Abbas, *et al.*, 2012).

Por outro lado, o IgG está mais relacionado a respostas imunes de longo prazo, principalmente na defesa contra infecções bacterianas e virais. Embora o IgG possa estar envolvido em algumas reações alérgicas, seu papel é geralmente menos proeminente do que o do IgE nessas situações (Abbas, *et al.*, 2012).

Conquanto, cabe ressaltar que após a ligação de IgE aos receptores de mastócitos, ocorre sua degranulação e ativação, com liberação de aminas vasoativas, proteases estocadas e liberadas dos grânulos, produtos recém gerados e secretados do metabolismo do ácido araquidônico e citocinas; com isso, esses serão responsáveis pelas manifestações clínicas: urticária, angioedema, broncoespasmo e anafilaxia. Sendo assim, os mecanismos propostos para esse tipo de reação envolvem um período de exposição à droga, que, provavelmente, favoreça a resposta de linfócitos do subtipo Th2 e a produção de IgE. O processo de sensibilização se inicia com a entrada da droga em uma célula apresentadora de antígeno (APC - *antigenpresenting cell*). Ademais, drogas compostas por proteínas de alto peso molecular pode ser processadas diretamente, enquanto aquelas com proteínas de baixo peso molecular podem necessitar de haptênização em proteínas e peptídeos, para serem reconhecidas como antigênicas (ou alergênicas) (Silva, Roselino, 2003).

Todavia, durante a degranulação e ativação dos mediadores inflamatórios, esses causam uma série de efeitos, sendo eles: a histamina, a principal amina, causa aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, levando ao extravasamento de fluido e de proteínas plasmáticas nos tecidos, além de estimular a contração transitória da musculatura lisa brônquica e intestinal. Já as proteases podem causar dano a tecidos locais. Os metabólitos do ácido araquidônico incluem as prostaglandinas, que causam vasodilatação, e os leucotrienos, que estimulam a contração prolongada da musculatura lisa brônquica. Além do mais, as citocinas induzem inflamação local uma vez que provoca o recrutamento de leucócitos, que causa a reação de fase tardia (Abbas, *et al.*, 2021).

Sendo assim, esses efeitos combinados são responsáveis pelos sintomas de uma reação alérgica, que podem variar de leves, como espirros e coceira, a graves,

como anafilaxia, dependendo da gravidade da resposta imunológica e da quantidade de alérgeno envolvido. Dessa forma, a ligação do alérgeno ao IgE já fixado nas superfícies dessas células desencadeia rapidamente a liberação de mediadores inflamatórios armazenados dentro dos grânulos dos mastócitos e basófilos. Essa liberação de mediadores é responsável pelas reações vasculares e de musculatura lisa agudas e pela inflamação mais prolongada, as marcas da hipersensibilidade imediata (Silva, Roselino, 2003).

1.3. Vacinas

Compreender a imunologia é fundamental para desenvolver vacinas e terapias inovadoras. Contudo, sobre as vacinas destaca-se que o princípio básico das mesmas é estimular o sistema imunológico para se preparar para uma possível luta contra o invasor, ou seja, o organismo causador da doença (Cabral, 2023).

Outrossim, cabe ressaltar que as vacinas em geral, contêm um ou mais antígenos dos alvos específicos da resposta imunológica que se pretende induzir, que podem ser administrados conjuntamente com substâncias ou sistemas que maximizam essa resposta, os chamados adjuvantes. Os mesmos podem modificar a resposta induzida pela vacinação na sua magnitude, potenciando-a, mas também na sua qualidade, no sentido de a tornar mais adequada e eficaz contra o agente particular o qual se pretende induzir proteção (Vilanova, 2020).

Ademais, vale destacar que as vacinas possuem tipos diferentes, tais como: atenuadas (são microrganismos vivos enfraquecidos); inativadas (são microrganismos inativados); subunidades (são componentes da estrutura de microrganismos, geralmente proteínas); VLPs (são proteínas capazes de se automontar em partículas semelhantes a vírus); vetores virais (são vírus inofensivos utilizados para transportar o gene de uma proteína do microrganismo de interesse para dentro de células); e, genéticas (possuem material genético, sendo DNA ou mRNA contendo as informações para produzir um antígeno diretamente nas células do vacinado) (Cabral, 2023).

1.4. Imunoterapia de vacinas antialérgicas

No entanto, é imprescindível salientar que a imunoterapia que foi introduzida por Noon e Freeman em 1911 para o tratamento da rinite alérgica sazonal. Sendo assim, o termo imunoterapia, usado de forma ampla, diz respeito a qualquer estratégia

terapêutica que utilize a administração de antígenos (imunoterapia ativa) ou outros produtos, como interleucinas e anticorpos (imunoterapia passiva), com atividade direta e mais ou menos específica sobre componentes da resposta imunológica, com a finalidade de alterá-la, seja no sentido da sua modulação/redução ou da sua estimulação. Desta forma, imunoterapia abrange uma grande variedade de abordagens terapêuticas para manipulação da resposta imune em saúde pública (vacinação), alergia (imunoterapia em alergia respiratória e reações a picadas de insetos) e imunologia clínica (certas infecções recorrentes e imunoterapia em oncologia) (Silva, 2008).

Conquanto, vale evidenciar que as vacinas antialérgicas, conhecidas como imunoterapia específica para alérgenos, é uma opção terapêutica para dessensibilização do paciente a determinada substância. Com isso, a mesma não possui vírus inativado ou atenuado, para isso, são aplicadas doses crescentes do alérgeno ao qual o paciente é sensível, por via injetável ou sublingual, por um determinado período para que o organismo passe a tolerá-lo (Moraes, *et al.*, 2013).

Outrossim, cabe salientar que as pequenas quantidades de alérgenos que são administradas regularmente ao paciente, irá permitir que o sistema imunológico se acostume gradualmente com os alérgenos, reduzindo a resposta exagerada que leva às reações alérgicas. Essa abordagem visa modificar a resposta imunológica, tornando-a menos propensa a reações alérgicas no futuro (Vilanova, 2020).

Além disso, frente a problemática, destaca-se que a imunoterapia específica com alérgenos só deve ser considerada quando se consegue fazer a identificação da sensibilização IgE-específica, preferencialmente através de testes cutâneos de leitura imediata ou, alternativamente, pela identificação de IgE específica no sangue, e quando a ocorrência de sintomas está claramente relacionada com a exposição ao(s) alérgeno(s) identificado(s) (Silva, 2008).

1.5. Asma e rinite alérgica

A asma é uma das doenças respiratórias crônicas mais comuns, juntamente com a rinite alérgica, portanto o presente trabalho será centrado nas mesmas. As principais características da asma são dificuldade de respirar, chiado e aperto no peito, respiração curta e rápida. Além disso, sobre os sintomas da mesma, ressalta-se que pioram à noite e nas primeiras horas da manhã ou em resposta à prática de exercícios físicos, à exposição a alérgenos, à poluição ambiental e a mudanças climáticas. Vale

salientar que vários fatores ambientais e genéticos podem gerar ou agravar a asma. Entre os aspectos ambientais estão a exposição à poeira e barata, aos ácaros e fungos, às variações climáticas e infecções virais (especialmente o vírus sincicial respiratório e rinovírus, principais agentes causadores de pneumonia e resfriado, respectivamente). Para os fatores genéticos (característicos da própria pessoa), destacam-se o histórico familiar de asma ou rinite e obesidade, tendo em vista que pessoas com sobrepeso têm mais facilidade de desencadear processos inflamatórios, como a asma (MS, 2022).

Entretanto, a asma é uma condição que repercute na vida diária do paciente. Sua fisiopatologia está relacionada à produção de citocinas inflamatórias que desencadeiam a crise asmática, que é classificada e tratada quando analisa-se o quadro clínico feito na presença de fatores de risco para a doença, sinais e sintomas respiratórios típicos de limitação aguda e reversível do fluxo de ar documentada por espirometria (Rodrigues, *et al.*, 2021).

Ademais, sobre a rinite alérgica destaca-se que a mesma é definida como uma inflamação da mucosa nasal, induzida pela exposição a alérgenos que, após sensibilização, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE), que pode resultar em sintomas crônicos ou recorrentes. Os principais sintomas incluem rinorréia aquosa, obstrução/prurido nasais, espirros e sintomas oculares, tais como prurido e hiperemia conjuntival, os quais se resolvem espontaneamente ou através de tratamento (Ibiapina, *et al.*, 2008).

Outrossim, a rinite alérgica pode ser considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias crônicas e, apesar de não estar entre aquelas de maior gravidade, é um problema global de saúde pública, também, porque afeta a qualidade de vida dos pacientes. Além do mais, a prevalência da mesma tem aumentado ao longo dos anos e provavelmente é subestimada, pois muitos indivíduos não a reconhecem como uma doença e não procuram atendimento médico. Por outro lado, os profissionais de saúde frequentemente negligenciam a rinite. Ainda assim, a rinite alérgica encontra-se entre as dez razões mais frequentes para a procura de atendimento primário à saúde (Ibiapina, *et al.*, 2008).

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo geral

Realizar uma revisão narrativa para avaliar a eficácia das vacinas antialérgicas imunoestimulantes no tratamento de rinite e asma alérgica (hipersensibilidade tipo I).

2.2. Objetivos específicos

- Apontar a segurança e eficácia da imunoterapia de vacinas antialérgicas;
- Abordar considerações práticas, tais como o processo de administração das vacinas, duração do tratamento e possíveis efeitos colaterais;
 - Avaliar se a formulação de uma única vacina é eficaz no tratamento de alergias respiratórias, como asma e rinite alérgica;
 - Analisar a importância da pesquisa contínua na área da imunoterapia de vacinas antialérgicas imunoestimulantes, incentivando a inovação e o desenvolvimento de tratamentos mais eficazes.

3. METODOLOGIA

O presente estudo se caracteriza como uma revisão narrativa, com o objetivo de compreender a relação entre imunoterapia e vacinas antialérgicas no contexto das alergias respiratórias, como asma e rinite.

O trabalho foi construído a partir de uma pesquisa exploratória da literatura com estratégia de busca definida, onde foi realizado um levantamento bibliográfico de artigos científicos utilizando-se os descritores imunoterapia ou vacinas antialérgicas, alergias respiratórias, alérgenos, asma ou rinite (immunotherapy for anti-allergy vaccines; respiratory allergies; allergens; asthma or rhinitis).

O estudo foi conduzido com base em uma revisão sistemática, utilizando as bases de dados PubMed e Scielo, considerando os estudos publicados nos idiomas inglês e português nos últimos 10 anos. Para garantir uma análise rigorosa, foi empregada a metodologia PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para guiar o processo de seleção e análise dos artigos, assegurando a transparência e a reprodutibilidade do estudo.

Para a seleção dos artigos encontrados, como critério de inclusão, o artigo deveria relatar a relação entre a imunoterapia com as vacinas antialérgicas imunoestimulantes. Inicialmente, a análise foi realizada através da leitura dos títulos e resumos para verificar se os mesmos se adequavam à temática do trabalho. Além disso, caso o artigo trouxesse dados qualitativos ou quantitativos relevantes, mesmo que de forma complementar, ele foi considerado na análise final.

Foram excluídos os trabalhos de revisão bibliográfica, aqueles que não estavam nos idiomas inglês ou português, estudos que utilizaram animais em vez de humanos, textos sem relação direta com o tema proposto e que não enfocavam o contexto do presente estudo, além dos artigos que correlacionavam de forma muito abrangente sobre hipersensibilidade, assim como artigos que abordavam vacinação em outros contextos.

Sendo assim, o modelo de fluxograma PRISMA 2020 para revisões sistemáticas foi empregado para detalhar os dados encontrados no presente estudo, como mostrado a seguir nas figuras 2 e 3:

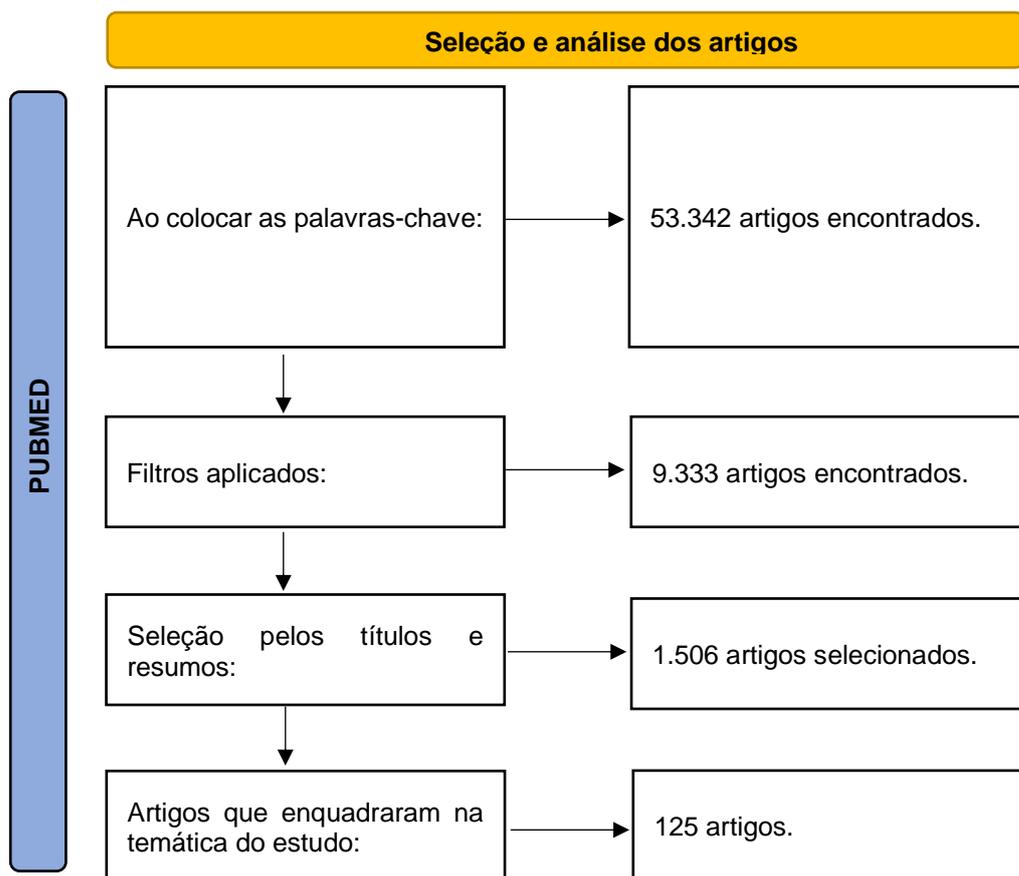


Figura 2: Fluxograma da metodologia do trabalho aplicada no PUBMED
Fonte: Autoral, adaptado do PRISMA.

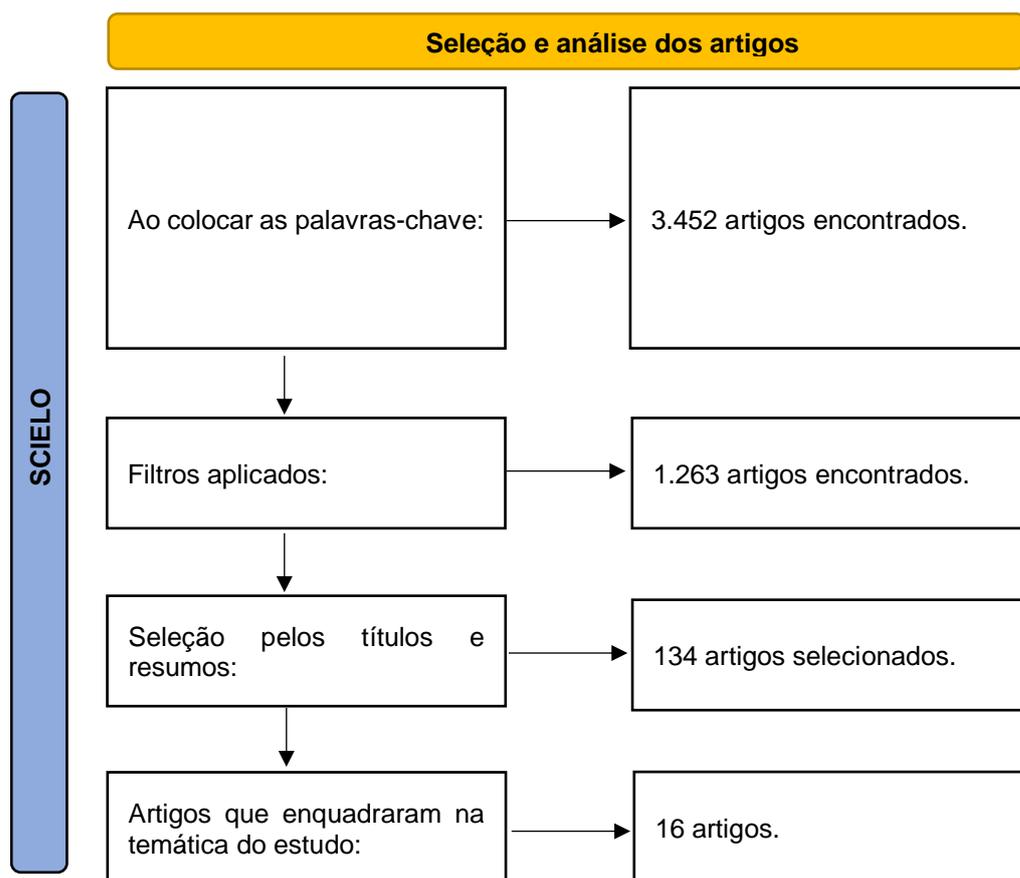


Figura 3: Fluxograma da metodologia do trabalho aplicada no SCIELO
Fonte: Autoral, adaptado do PRISMA.

Ademais, vale salientar que os artigos encontrados em duplicidade nas bases de dados, foram excluídos, de modo a evitar redundâncias e garantir a originalidade da análise.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Após a seleção dos artigos e a revisão bibliográfica, foi elaborada uma tabela contendo as principais informações referentes à imunoterapia e vacinas antialérgicas no contexto das alergias respiratórias, como asma e rinite (Apêndice 1).

Nesse contexto, considerando que a tabela completa (Apêndice 1) com todos os resultados se mostrou extensa, foi elaborada uma tabela resumida contendo os dados mais relevantes para atender aos objetivos deste estudo. Entretanto, a mesma (Tabela 2) foi organizada para facilitar a compreensão dos avanços e limitações das terapias mais recentes para doenças respiratórias crônicas, como asma e rinite. Cada intervenção é apresentada com o número de estudos analisados, o que permite avaliar a representatividade de cada tratamento no âmbito científico. Além disso, os resultados observados oferecem uma visão sobre a eficácia de cada terapia, considerando fatores como a redução de sintomas, o controle da inflamação e a melhoria na qualidade de vida dos pacientes. A seção de efeitos adversos também é fundamental para compreender os desafios associados ao uso contínuo desses medicamentos e sua tolerabilidade, permitindo uma análise crítica dos benefícios e potenciais riscos envolvidos.

Tabela 2: Análises dos dados obtidos em artigos da revisão sobre a imunoterapia e vacinas antialérgicas no tratamento de alergias respiratórias, como asma e rinite

Classe farmacológica e terapias: Biológicos:	N° de artigos encontrados abordando a terapia: Biológicos:	Resultados observados: Biológicos:	Efeitos adversos: Biológicos:
Benralizumabe.	2	Após um ano de tratamento com benralizumabe, os pacientes apresentaram reduções significativas nas pontuações de SNOT-22 (de 45 para 14, $p < 0,05$) e NPS (de 5 para 2, $p < 0,05$). O VAS total dos sintomas rinológicos caiu de 30 para 9 ($p \leq 0,01$), e a pontuação ACT aumentou de 10 para 24 ($p \leq 0,01$). Também houve redução significativa nos eosinófilos ($p < 0,01$) e neutrófilos ($p < 0,05$) na citologia nasal. A eficácia do tratamento foi observada não apenas na asma eosinofílica grave, mas também nas características clínicas e citológicas dos pólipos nasais em pacientes com rinosinusite crônica.	Em relação aos pólipos nasais, apenas 1 paciente (5,8%) precisou de cirurgia após tratamento com benralizumabe. Não foram mencionados outros efeitos adversos.

Dupilumabe.	15	<p>O estudo sobre o dupilumabe demonstrou sua eficácia na redução do NPS e na melhoria da qualidade de vida, olfato e controle da asma, com poucos efeitos colaterais. Após 2 meses de tratamento, houve uma redução significativa dos sintomas, com melhorias contínuas, especialmente em pacientes com asma e rinossinusite crônica com pólipos nasais (CRSwNP). As pontuações de controle da asma (ACT) aumentaram e as pontuações SNOT-22 diminuíram. A terapia também levou à diminuição dos eosinófilos, sugerindo que a citologia nasal pode ser um método eficaz para monitorar a resposta ao tratamento. O dupilumabe reduziu as taxas de exacerbações graves, melhorou a função pulmonar e teve impacto positivo no paladar e na olfação. A maioria dos pacientes continuou o tratamento devido aos benefícios observados. Além disso, os biomarcadores inflamatórios nas secreções nasais e nos pólipos apresentaram reduções significativas. Os resultados positivos foram consistentes independentemente do histórico cirúrgico, reafirmando a tolerância e eficácia do dupilumabe em pacientes com CRSwNP, o que o torna uma opção valiosa na prática clínica.</p>	<p>Os eventos adversos relacionados ao tratamento com dupilumab foram predominantemente leves, com desconforto no local da injeção como a queixa mais comum. Durante o acompanhamento, 24 pacientes relataram reações adversas, incluindo dor no local da injeção, hipereosinofilia assintomática, artralgia, epífora e dor de cabeça. No geral, os efeitos adversos foram leves, com diminuição em frequência e intensidade ao longo do tratamento.</p>
Mepolizumabe.	4	<p>O tratamento com mepolizumabe mostrou uma taxa de resposta de 70% em pacientes com rinossinusite crônica eosinofílica (RSCE), resultando em melhorias significativas no uso de corticosteroides sistêmicos, na alteração do FeNO e na gravidade dos sintomas. Identificado como um preditor positivo da resposta, o mepolizumabe, um anticorpo monoclonal anti-IL-5, demonstrou benefícios também na rinossinusite crônica. No estudo SYNAPSE de fase III, mepolizumabe foi eficaz em pacientes com CRSwNP bilateral e grave, levando à redução do tamanho dos pólipos, melhora da obstrução nasal e diminuição da necessidade de cirurgias e corticosteroides sistêmicos, comprovando benefícios clínicos significativos.</p>	<p>Após oito meses de tratamento com mepolizumabe, um paciente desenvolveu linfadenopatia cervical do lado direito. Outros efeitos adversos não foram mencionados.</p>

Omalizumabe.	4	<p>O tratamento com omalizumabe resultou em melhorias significativas na função pulmonar, controle da asma, qualidade de vida e anos de vida ajustados pela qualidade, comparando um ano antes e depois do início do tratamento. Os escores VAS mostraram reduções significativas na sintomatologia, incluindo obstrução nasal e rinite, com 73% dos pacientes diminuindo ou eliminando o uso de medicamentos sintomáticos. Além disso, a administração pré-sazonal de omalizumabe levou a uma redução significativa nas alterações diárias de sintomas nasais durante a temporada de pólen, com uma proporção maior de dias sem uso de medicação em comparação ao tratamento padrão. O omalizumabe também proporcionou melhor controle dos sintomas oculares e melhoria na qualidade de vida. Após 12 meses, os pacientes apresentaram melhorias no TCA e no VEF1, redução da FENO e diminuição do uso de corticoides sistêmicos e orais. O tratamento foi eficaz em diversas condições alérgicas, incluindo rinite alérgica, urticária crônica e dermatite atópica, mostrando um impacto positivo significativo nas comorbidades alérgicas.</p>	<p>Em geral, os efeitos adversos associados ao tratamento com omalizumabe foram leves e pouco frequentes. Apenas 6,25% dos pacientes apresentaram reações locais, como coceira e inchaço no local da injeção, que melhoraram rapidamente. Após 4 e 12 meses de terapia, 12,9% e 7,0% dos pacientes relataram eventos adversos, sendo os mais comuns cefaleia, náusea, disfonia, fadiga, ganho de peso e parestesia. Em 3,5% dos casos, os efeitos adversos levaram à descontinuação do tratamento, mas não houve relatos de eventos adversos graves.</p>
Reslizumabe.	1	<p>O reslizumabe demonstrou eficácia biológica na depleção de eosinófilos periféricos. No entanto, foi clinicamente ineficaz, já que a paciente apresentou persistência dos sintomas da doença nasossinusal. Os mecanismos do agravamento dos sintomas permanecem incertos, sugerindo que os eosinófilos podem não ser o mediador principal da condição; em vez disso, os mastócitos, cuja quantidade aumentou após o tratamento, podem ter um papel mais significativo.</p>	<p>Não especificou.</p>
Imunoterapias:	Imunoterapias:	Imunoterapias:	Imunoterapias:

<p>Comprimidos sublingual (gotas de antiácaros, ácaros de poeira doméstica, capim-timothy, capim SQ, extrato de Dermatophagoides pteronyssinus e Dermatophagoides farinae).</p>	<p>8</p>	<p>Os resultados dos comprimidos sublinguais (SLIT) indicam uma melhora significativa nos sintomas de asma e rinite. Estudos mostraram que os sintomas diminuíram tanto durante o dia quanto à noite, com melhorias nos parâmetros de função pulmonar (CVF, VEF1, PFE) e controle da doença, especialmente após 24 meses de tratamento ($p < 0,05$). A imunoterapia sublingual também foi associada à redução da inflamação eosinofílica e da espessura das paredes das vias aéreas. A qualidade de vida melhorou, com reduções nos sintomas de rinite e no uso de medicação. Níveis de IL-2 aumentaram no grupo tratado, indicando uma resposta imune benéfica, enquanto os níveis de IgE permaneceram estáveis. Os comprimidos sublinguais de capim e ácaros mostraram eficácia na redução dos sintomas de asma e rinoconjuntivite, com um perfil de segurança favorável, mesmo em crianças. O tratamento foi bem tolerado, sem reações adversas significativas, e os efeitos positivos foram observados até 5 anos após o início da terapia, sugerindo um benefício duradouro.</p>	<p>A maioria dos efeitos adversos associados aos comprimidos de HDM foi leve ou moderada, com prurido oral, irritação na garganta, nasofaringite e edema bucal como os mais comuns. Quatro pacientes interromperam o tratamento devido a coceira e edema orais, prurido no ouvido e gastroenterite. Aproximadamente 90% dos efeitos foram leves, e duas reações alérgicas sistêmicas moderadas se resolveram rapidamente. Um caso de pseudocrupe grave foi registrado, mas sem mortes ou anafilaxia que exigissem adrenalina.</p>
---	----------	---	---

<p>Imunoterapia específica (ácaros de poeira doméstica, peptídeos de Lolium perenne, pólen de gramíneas, pólen de árvores, pólen de ervas daninhas e flores, fungos e epitélios).</p>	<p>10</p>	<p>A imunoterapia específica demonstrou resultados positivos, com alterações estatisticamente significativas nos sintomas alérgicos, melhorando a qualidade de vida dos pacientes e reduzindo a gravidade dos sintomas. A maioria dos entrevistados percebeu uma diminuição nos custos de tratamento associados à rinite alérgica. Em estudos específicos, a imunoterapia sublingual (HDM-SLIT) levou a aumentos na expressão de marcadores antivirais e reduziu citocinas pró-inflamatórias. Além disso, muitos pacientes relataram sintomas menos graves após o tratamento. A eficácia da imunoterapia foi confirmada por alterações nos testes cutâneos e na redução do uso de medicamentos. Pacientes tratados apresentaram menor reatividade a alérgenos e níveis reduzidos de mediadores inflamatórios. A maioria dos pacientes considerou o tratamento seguro e fácil de integrar em suas rotinas, com alta satisfação em relação ao processo. Após três anos, a redução dos sintomas e a melhoria na função imunológica foram semelhantes em diferentes métodos de imunoterapia, sem diferenças significativas na segurança entre os grupos.</p>	<p>No geral, os efeitos adversos incluíram: angioedema da língua e lábios, pleurite após broncoscopia, e pielonefrite. Cerca de 2,3% dos pacientes relataram efeitos colaterais graves, enquanto 19% relataram efeitos incômodos, mas não graves. Não foram registradas reações anafiláticas sistêmicas durante a terapia.</p>
---	-----------	--	--

<p>Imunoterapia subcutânea (ácaros de poeira doméstica, pelos de animais, pólen de flores, lã, penas, olea europaea, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae, Blomia tropicalis, fungos e pólen de Phoenix dactylifera).</p>	<p>9</p>	<p>A imunoterapia subcutânea (SCIT) demonstrou uma melhora significativa na sintomatologia da rinite alérgica, com uma redução média de aproximadamente 79% nos escores de sintomas ao final do tratamento. Os pacientes experimentaram alívio em sintomas como prurido nasal, espirros e congestão, o que resultou em uma melhor qualidade de vida. Apenas 8 reações sistêmicas foram registradas, mostrando um bom perfil de segurança. Em termos imunológicos, houve aumentos significativos nos níveis de sIgG e sIgG4, além de uma redução na reatividade cutânea. Após três meses de tratamento, observou-se uma diminuição no consumo de medicamentos e melhorias nos biomarcadores clínicos, com a SCIT mostrando eficácia na redução de eosinofilia nasal e melhoras nos testes de provocação. Os resultados indicam que a SCIT não só é segura e eficaz, mas também pode levar à remissão da asma em pacientes ao longo do tempo, com uma taxa de remissão cumulativa de 86,9%. A interleucina-33, que se eleva em pacientes sem tratamento, diminui após a imunoterapia, oferecendo um parâmetro para avaliar a resposta clínica.</p>	<p>No geral, os efeitos adversos mais frequentes incluíram cefaleia (17,0%), infecções das vias respiratórias superiores (14,9%), faringite (14,9%), dor nas costas (12,8%), reações cutâneas (10,6%), dismenorria (6,4%), mialgia (6,4%) e prurido (6,4%). Todos os eventos adversos foram não graves, com a maioria leve ou moderada (82,6%). Reações sistêmicas relacionadas à imunoterapia ocorreram em apenas 11 eventos, sem registros de anafilaxia ou eventos adversos fatais.</p>
<p>Imunoterapia intradérmica (ácaros domésticos).</p>	<p>1</p>	<p>A imunoterapia intradérmica (IDIT) resultou em melhorias significativas nos sintomas de rinite alérgica moderada a grave em crianças sensibilizadas aos alérgenos Dermatophagoides e Blomia tropicalis, com reduções notáveis nas pontuações TNSS/fVAS já após um mês de tratamento e em comparação aos três meses seguintes. Observou-se também uma diminuição nos diâmetros das pápulas nos testes cutâneos e um aumento nos níveis de IgG4 séricos ao final do tratamento. Além disso, a IDIT foi bem tolerada pelos pacientes, sugerindo um impacto clínico favorável na exposição à poeira doméstica.</p>	<p>Não houve efeitos adversos.</p>

<p>Imunoterapia intralinfática (pólen de bétula, capim, capim-rabo-de-gato, placebo de imunoterapia intralinfática).</p>	<p>3</p>	<p>A imunoterapia intralinfática (ILIT) mostrou resultados promissores em um ensaio clínico randomizado, onde, dois anos após o tratamento, o grupo ativo relatou significativamente menos sintomas, menor uso de medicamentos e melhor qualidade de vida. Após a exposição a pólen, o grupo tratado apresentou aumento nas frequências de células T reguladoras e níveis de IFN-γ, além de diminuições nos níveis de IgE para bétula e aumento da secreção de IL-10. Embora a redução na resposta aos testes de provocação não tenha se mantido de forma consistente ao longo dos anos, os pacientes tratados mostraram pontuações significativamente menores de sintomas e alterações imunológicas benéficas, sugerindo um efeito duradouro da ILIT como uma alternativa eficaz à imunoterapia tradicional para rinite alérgica.</p>	<p>Dor local leve foi o evento adverso mais comum.</p>
<p>Imunoterapia sublingual (ácaros de poeira doméstica, Dermatophagoides pteronyssinus, Dermatophagoides farinae e pólen de gramíneas).</p>	<p>6</p>	<p>A imunoterapia sublingual (SLIT) demonstrou resultados positivos no tratamento da rinite alérgica, com melhorias significativas nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes após três anos de tratamento. A terapia levou à expansão de células Th2 e T reguladoras, além de reduzir a reatividade das células Th2 funcionais, indicando um efeito imunológico favorável. Os pacientes que receberam SLIT apresentaram uma diminuição nas pontuações dos sintomas de asma e rinite, e a análise de biomarcadores imunológicos indicou uma dose-resposta benéfica, com a dose de 300 SRU sendo considerada a mais eficaz. As pontuações de qualidade de vida mostraram melhorias substanciais em diversas áreas, incluindo atividades diárias, sono e sintomas alérgicos. Contudo, não houve diferenças significativas na nova sensibilização a alérgenos após o tratamento, sugerindo que a SLIT pode não prevenir a polissensibilização em longo prazo.</p>	<p>Os efeitos adversos mais comuns incluíram prurido oral, edema bucal e dor abdominal, todos de leve a moderado. No grupo tratado com extrato de HDM, 28,95% dos pacientes relataram reações locais orais e 6,58% reações gastrointestinais. No grupo tratado com pólen de gramíneas, as reações locais orais foram reportadas por 28,70% dos pacientes e 6,09% relataram reações gastrointestinais. Nenhuma reação adversa grave ou anafilaxia foi registrada, e outros sintomas relatados incluíram febre, inchaço ocular e erupção cutânea.</p>

3 injeções de uma preparação alergóide adsorvida em hidróxido de alumínio de 6 gramíneas.	1	Em crianças e adolescentes com rinite alérgica, os perfis imunológicos (incluindo IgE total e específica para vários alérgenos) não mostraram diferenças significativas. O uso de um esquema de escalonamento acelerado de alta dose com um alergóide de pólen de gramíneas adsorvido em hidróxido de alumínio apresentou um perfil de segurança e tolerabilidade comparável ao esquema padrão, sendo viável para pacientes com ou sem asma.	Reações alérgicas sistêmicas ocorreram em cerca de 5% dos pacientes.
Imunoterapia pré-sazonal (pólen de gramíneas).	1	Após a imunoterapia, os níveis de IgE e IgG4 específicos de Phl p aumentaram significativamente. Além disso, melhorias nas atividades, problemas práticos e na qualidade de vida foram notáveis. Não houve diferenças significativas entre pacientes mono e polissensibilizados em termos de parâmetros clínicos e imunológicos ($p > 0,05$). O estudo sugere que a imunoterapia pré-sazonal com pólen de gramíneas é eficaz, promovendo um aumento nos anticorpos IgG4 e proporcionando benefícios semelhantes em diferentes perfis de sensibilização.	Não especificou.
Corticosteroides:			
Aerossol nasal (não aquoso) de dipropionato de beclometasona (BDP).	2	A administração de aerossol nasal BDP não aquoso a 80 µg/dia demonstrou uma melhora significativa e clinicamente relevante nos sintomas nasais, com resultados mantidos por 12 semanas. Os benefícios foram notados já na primeira semana, incluindo melhora significativa nos sintomas gerais e individuais, indicando eficácia sustentada para crianças com rinite alérgica sazonal.	Acredita-se que a via intranasal diminua a probabilidade de efeitos sistêmicos devido à menor biodisponibilidade

Budesonida.	3	Os resultados em pacientes tratados com budesonida demonstraram uma significativa redução dos sintomas de asma e rinite, com melhorias nos parâmetros de função pulmonar, como VEF1 e CVF. A budesonida, um corticosteroide inalatório, também levou à diminuição da inflamação das vias aéreas e à redução da necessidade de broncodilatadores de resgate. Os pacientes relataram melhora na qualidade de vida e controle da doença, evidenciada por escores reduzidos de sintomas e exacerbações. Além disso, o tratamento foi bem tolerado, com poucos efeitos colaterais associados, reforçando seu papel como uma opção eficaz no manejo de condições respiratórias.	Nenhum evento adverso sério foi relatado, além de ressecamento nasal.
Corticosteroides (prednisona).	1	Os resultados em pacientes tratados com prednisona, um corticosteroide oral, demonstraram uma rápida redução dos sintomas de asma e rinite, com melhorias significativas na função pulmonar e no controle da doença. A prednisona foi eficaz na diminuição da inflamação das vias aéreas, levando a uma redução nas exacerbações e na necessidade de broncodilatadores de resgate. Além disso, muitos pacientes relataram uma melhora na qualidade de vida.	Contudo, o uso prolongado de prednisona pode estar associado a efeitos colaterais, como ganho de peso, aumento da pressão arterial e riscos de osteoporose, o que ressalta a importância da monitorização durante o tratamento.
Esteroides orais.	1	A combinação de dexametasona e spray nasal de budesonida apresentou resultados estatisticamente superiores em testes olfativos, avaliação endoscópica e pontuação SNOT-22 em comparação ao uso isolado de esteroides tópicos. Ambas as intervenções mostraram melhora em todos os parâmetros avaliados ao longo de 12 semanas, com estabilidade nos resultados até 24 semanas, reforçando a eficácia do tratamento combinado.	Nenhum dos nossos pacientes que receberam dexametasona (dose única matinal) por sete dias consecutivos relatou qualquer efeito adverso.
Metilprednisolona.	1	Os pacientes apresentaram redução da inflamação nas vias aéreas, resultando em melhorias nos parâmetros de função pulmonar e controle da doença. Além disso, a metilprednisolona contribuiu para a diminuição da frequência de exacerbações e a necessidade de broncodilatadores de resgate. A terapia também foi associada a uma melhora na qualidade de vida.	Os pacientes expressaram sintomas como obstrução nasal, gotejamento nasal, espirros e dificuldade para respirar durante o exercício.

Uso tópico de corticosteroides.	1	O uso de corticosteroides tópicos resultou em melhorias na patência nasal, tanto em avaliações objetivas quanto subjetivas, após exposição a pressão positiva na cavidade nasal, indicando eficácia no tratamento de rinite alérgica.	Não especificou.
Dispositivos nasais e sprays:	Dispositivos nasais e sprays:	Dispositivos nasais e sprays:	Dispositivos nasais e sprays:
Dispositivo nasal LumiMed®.	1	No estudo com 20 pacientes, a pontuação total de sintomas nasais (TNSS) caiu de 4,7 para 0,75 após 10 dias de uso do Dispositivo Nasal LumiMed, com 100% dos participantes apresentando melhora. Além disso, 40% dos pacientes reduziram seu TNSS para zero, e 95% relataram conforto no uso do dispositivo.	Não há efeitos colaterais conhecidos deste dispositivo de tratamento.
Spray nasal de furoato de fluticasona (FFNS).	1	O grupo tratado com FFNS 55µg apresentou uma alteração média do TNSS, além de melhorias em rinoscopia e redução de secreção nasal. O escore total de sintomas oculares também diminuiu significativamente na segunda semana para pacientes com TOSS basal > 0, confirmando a eficácia do tratamento em crianças japonesas com rinite alérgica persistente.	Os eventos adversos relatados durante o estudo foram de intensidade leve ou moderada. Os eventos adversos mais frequentemente relatados observados neste estudo foram nasofaringite e epistaxe.
Spray nasal de piruvato de sódio.	1	Em cinco estudos clínicos, o spray nasal N115 demonstrou melhorias significativas na inflamação e congestão nasal, com pontuações pré e pós-tratamento mostrando resultados estatisticamente relevantes ($p < 0,0001$). Os pacientes relataram alívio da congestão em 30 segundos ou menos, evidenciando a eficácia do piruvato de sódio.	Nenhuma reação adversa foi relatada em nenhum desses estudos.
Spray nasal GSP301.	1	O GSP301 mostrou melhora significativa no TNSS ($p = 0,001$), com benefícios em todos os sintomas individuais de rinite. Além disso, melhoras significativas foram observadas na Pontuação Total de Sintomas Nasais e na qualidade de vida relacionada à rinoconjuntivite pediátrica, destacando a eficácia do tratamento.	Apresentou um evento adverso grave (suspeita de meningite viral) que não estava relacionado ao tratamento do estudo e foi resolvido.

Spray nasal Sterimar Mn.	1	Após 5 meses de tratamento com Sterimar Mn nasal, o número de episódios de rinite alérgica aguda diminuiu significativamente (6,33 vs. 9,33 episódios, $p < 0,001$). Além disso, houve uma melhoria na qualidade de vida, conforme medido pela Escala Visual Analógica.	Não teve eventos adversos típicos da terapia de tratamento padrão de RA.
MP-AzeFlu (cloridrato de azelastina e propionato de fluticasona).	3	Antes do tratamento com MP-AzeFlu, 78,2% dos pacientes relataram sintomas incômodos e distúrbios do sono. Após o tratamento, houve uma redução significativa nas pontuações de VAS para qualidade do sono, comprometimento no trabalho e atividade social, com resultados consistentes entre diferentes grupos de pacientes. As pontuações de endoscopia também mostraram melhorias significativas ao longo do tratamento.	Relato de fadiga e sedação. Nenhum evento adverso grave foi registrado.

*ACT: teste de controle diário; BDP: beclometasona de propionato; CRSwNP: rinossinusite crônica com pólipos nasais; CFV: capacidade vital forçada; FeNO: óxido nítrico exalado fracionado; FFNS: spray nasal de furoato de fluticasona; HDM: ácaros de poeira doméstica; IDIT: imunoterapia intradérmica; IFN- γ : interferon gama; IgE: imunoglobulina E; IgG: imunoglobulina G; IL-10: interleucina 10; IL-2: interleucina 2; IL-5: interleucina 5; ILIT: imunoterapia intralinfática; NPS: escore de pólipos nasais; PFE: fluxo expiratório de pico; Phl: pólen Phleum; RA: rinite alérgica; RSCE: rinossinusite crônica eosinofílica; SCIT: imunoterapia subcutânea; SIgG: imunoglobulina G específica; SIgG4: imunoglobulina G4 específica; SLIT: imunoterapia sublingual; SNOT-22: teste de desfechos sino-nasais de 22 itens; SQ: sublingual; CRU: unidade de reativação padrão; TCA: teste de controle de asma; Th2: células T auxiliares do tipo 2; TNSS: pontuação total de sintomas nasais; TOSS: escore total de sintomas oculares; VAS: escala visual analógica; VEF1: volume expiratório forçado basal no primeiro segundo.

Fonte: Autorial.

A partir dos resultados obtidos, observa-se de forma evidente que os tratamentos mais prevalentes para rinite e asma foram os medicamentos biológicos e as imunoterapias.

4.1. Medicamentos biológicos:

O conceito de medicamento biológico abrange vacinas e anticorpos modificados em laboratório, que podem ser de origem humana ou animal, e que atuam diretamente sobre moléculas endógenas específicas. Esses agentes imunobiológicos possuem alvos moleculares definidos, como citocinas pró-inflamatórias (por exemplo, TNF α , IL-1, IL-6) ou receptores de membrana celular (por exemplo, CD20, CD4), com o objetivo de modular a resposta imunomediada (Prado, *et al.*, 2016). As doenças alérgicas são controladas por duas vias inflamatórias: a inflamação do tipo 2 (Th2) e a inflamação não tipo 2. Todos os imunobiológicos atualmente aprovados para uso focam na via inflamatória Th2, tendo como alvos ao longo dessa via anti-interleucina-5 (anti-IL-5), anti-imunoglobulina E (anti-IgE), anti-IL-4 e anti-IL-13 (Franzese, *et al.*, 2020).

Neste estudo, foram analisados os medicamentos biológicos benralizumabe, dupilumabe, mepolizumabe, omalizumabe e reslizumabe. Essas terapias já foram aprovadas pela ANVISA e FDA para uso clínico em condições específicas, após passarem por rigorosos estudos clínicos que comprovaram sua eficácia e segurança para indicações como asma e rinite. No entanto, novas pesquisas e ensaios clínicos continuam em andamento para avaliar a eficácia desses medicamentos em outras doenças e explorar novas indicações ou combinações terapêuticas (Randall, *et al.*, 2024). Todavia, constatou-se que o medicamento dupilumabe foi o mais frequentemente mencionado e utilizado nos dados coletados, sendo referenciado em 15 artigos relacionados à sua terapia. Em seguida, destacam-se o mepolizumabe e o omalizumabe, que foram citados, cada um, em 4 artigos estudados.

É importante destacar que o dupilumabe é um anticorpo monoclonal humano que inibe as interleucinas 4 (IL-4) e 13 (IL-13), citocinas fundamentais na promoção da inflamação do tipo 2. Segundo Athanazio (2024), esse tipo de resposta imunológica é mediado por linfócitos T helper 2 (Th2), células do sistema imunológico adaptativo que desempenham um papel essencial na defesa contra parasitas extracelulares e em respostas alérgicas. A inflamação mediada por Th2 está associada a doenças alérgicas, como asma, rinite alérgica, dermatite atópica, além de algumas doenças

autoimunes. Ao bloquear essas vias, o dupilumabe ajuda a reduzir a inflamação, a hipersensibilidade e os sintomas relacionados a doenças alérgicas e inflamatórias. (Franzese, *et al.*, 2020). Neste estudo, o medicamento foi utilizado predominantemente para o tratamento da rinosinusite crônica com pólipos nasais, resultando em melhorias na qualidade de vida, na função olfativa e no controle da asma, com um baixo índice de efeitos colaterais, sendo o desconforto no local da injeção a queixa mais comum. Os resultados mostraram uma redução significativa dos sintomas em 2 meses, com melhorias contínuas, embora menos pronunciadas ao longo do tempo. Ademais, a terapia levou a uma diminuição significativa dos eosinófilos, sugerindo que a citologia nasal pode ser um método promissor para monitorar a resposta ao tratamento. Portanto, os resultados obtidos corroboram a literatura, que destaca a eficácia do dupilumabe não apenas na redução dos sintomas, mas também na modulação da resposta inflamatória subjacente, reforçando seu papel como uma terapia inovadora no manejo de condições crônicas como a rinosinusite (Wollenberg, *et al.*, 2018).

Em contrapartida, o mepolizumabe, um anticorpo monoclonal humano que visa a interleucina-5 (IL-5), atua de maneira diferente ao focar na regulação dos eosinófilos. A IL-5 é fundamental para o crescimento e a sobrevivência desses leucócitos, e ao inibir sua bioatividade, o mepolizumabe reduz a produção e a atividade dos eosinófilos (Bula Nucala - ANVISA, 2020). No presente estudo, o tratamento com mepolizumabe apresentou uma taxa de resposta de 70% em pacientes com rinosinusite crônica eosinofílica, resultando em melhorias significativas na utilização de corticosteroides sistêmicos, na alteração do FeNO (óxido nítrico exalado) e na gravidade dos sintomas. É relevante mencionar que, apesar de ser geralmente bem tolerado, um paciente desenvolveu linfadenopatia cervical após oito meses de tratamento, embora outros efeitos adversos não tenham sido reportados (conforme evidenciado na tabela 2).

Por outro lado, o omalizumabe, outro anticorpo monoclonal humano, atua de forma distinta ao se ligar à imunoglobulina E (IgE) circulante e bloqueia sua ligação com receptor celular de alta afinidade de IgE (FcεRI) na superfície dos mastócitos e basófilos. Essa ação resulta em uma diminuição dos níveis plasmáticos de IgE e na inibição da ativação celular, que é crucial para a cascata de liberação de mediadores químicos da resposta alérgica (Azeredo, 2021). Os resultados do presente estudo, mostraram melhorias significativas na função pulmonar, controle da asma e na qualidade de vida dos pacientes, além de um aumento nos anos de vida ajustados

pela qualidade. Os escores de avaliação visual (VAS) indicaram reduções significativas em sintomas como obstrução nasal e rinorreia, com 73% dos pacientes diminuindo ou eliminando o uso de medicamentos sintomáticos. A administração pré-sazonal de omalizumabe também se traduziu em uma redução significativa nos sintomas nasais durante a temporada de pólen, levando a um maior número de dias sem necessidade de medicação (conforme evidenciado na tabela 2).

Em termos de efeitos adversos, tanto o mepolizumabe quanto o omalizumabe mostraram perfis de segurança favoráveis, com eventos adversos geralmente leves e pouco frequentes. No caso do omalizumabe, os pacientes relataram reações locais, como coceira e inchaço no local da injeção, que rapidamente se resolveram. Após 4 e 12 meses de terapia, os efeitos adversos mais comuns incluíram cefaleia, náusea, disfonia e fadiga, enquanto o mepolizumabe apresentou um quadro semelhante, porém com menor incidência de eventos adversos graves (conforme evidenciado na tabela 2).

Essas comparações destacam não apenas as diferenças nos mecanismos de ação dos três medicamentos, mas também a diversidade das respostas clínicas observadas. Enquanto o dupilumabe se mostra eficaz na modulação de respostas inflamatórias e na melhoria da qualidade de vida, o mepolizumabe e o omalizumabe se destacam em contextos específicos de eosinofilia e hipersensibilidade, respectivamente. A escolha do tratamento deve, portanto, considerar as características clínicas do paciente, bem como a resposta individual a cada terapia (conforme evidenciado na tabela 2).

Ademais, no que se refere aos medicamentos biológicos, é importante destacar que o benralizumabe e o reslizumabe também foram mencionados nos resultados obtidos; no entanto, a ocorrência dos mesmos foi baixa, não apresentando relevância suficiente para a presente discussão.

4.2. Imunoterapias:

A imunoterapia com alérgenos, frequentemente chamada de vacina para alergias, representa uma abordagem terapêutica externa para a redução da sensibilidade em indivíduos que apresentam reações alérgicas a substâncias específicas. Este tratamento envolve a administração de alérgenos a pacientes sensíveis, em doses progressivamente aumentadas ao longo de um período variável. Após a sensibilização do paciente, que resulta na produção de anticorpos IgE, as

reações alérgicas podem se manifestar de maneira imediata após a exposição ao alérgeno ou de forma gradual, estabelecendo-se como sintomas contínuos. Essa resposta é influenciada pelo grau de sensibilização (quantidade de anticorpos IgE), pelo tipo de alergia envolvida e pela frequência de exposição ao alérgeno. Além disso, condições como asma, rinite alérgica e rinoconjuntivite alérgica são exemplos de manifestações alérgicas crônicas decorrentes da exposição prolongada a alérgenos ambientais, incluindo ácaros, pólenes e fungos presentes no ar (Asbai, 2018).

As imunoterapias identificadas nos resultados do presente estudo incluem: comprimidos sublinguais; imunoterapia específica (refere-se ao fato de que o tratamento é direcionado a um alérgeno ou um conjunto de alérgenos específicos – Rosa, 2016); imunoterapia intradérmica; imunoterapia intralinfática; imunoterapia subcutânea; três injeções de uma preparação alérgóide adsorvida em hidróxido de alumínio de seis gramíneas; e imunoterapia pré-sazonal. Destaca-se, em particular, que as abordagens mais frequentemente utilizadas foram: imunoterapia específica, mencionada 10 vezes, imunoterapia subcutânea, identificada 9 vezes, comprimidos sublinguais, registrados 8 vezes, e imunoterapia sublingual, referida 6 vezes. Esses dados evidenciam a predominância de tais imunoterapias na prática clínica, ressaltando a relevância dessa modalidade.

Entretanto, é importante mencionar que a imunoterapia específica, amplamente documentada nos resultados deste estudo, utiliza uma variedade de alérgenos, como ácaros de poeira doméstica, peptídeos de *Lolium perenne*, pólenes de gramíneas, pólenes de árvores, pólenes de ervas originais e flores, além de fungos e epitélios. Essa abordagem é descrita pela administração de uma vacina contendo os alérgenos que provocam a ocorrência alérgica, com o intuito de aumentar a imunidade do paciente e reduzir a sensibilidade a determinada substância (Clínica Croce, 2022).

A imunoterapia específica é recomendada em situações em que o paciente não consegue evitar a exposição a alérgenos ou quando não se observa uma resposta satisfatória ao tratamento farmacológico. Este tratamento é eficaz na profilaxia de doenças mediadas por IgE atópica, diminuindo o grau de sensibilização (nível de anticorpos IgE) e a resposta tecidual ao alérgico, prevenindo reações alérgicas imediatas graves. Além disso, a terapia interfere na característica intensa das condições alérgicas crônicas, apresentando relevância especial no manejo de rinite e asma, e é indicada para pacientes que apresentam anafilaxia em decorrência de picadas de insetos. A abordagem é baseada na administração de múltiplas doses, de

forma gradual e progressivamente técnicas, de extratos de alérgenos, aplicados em intervalos regulares ao longo de um período que pode variar de um a cinco anos. O objetivo é alcançar a tolerância clínica em pacientes hipersensíveis, de modo a atenuar a sintomatologia após a exposição a alérgenos específicos (Rosa, 2016).

No presente estudo, foram observados resultados positivos significativos, com alterações estatisticamente relevantes nos sintomas alérgicos, refletindo uma melhoria na qualidade de vida dos pacientes e uma redução na gravidade das manifestações. A eficácia da imunoterapia foi corroborada por mudanças nos testes cutâneos e pela diminuição no uso de medicamentos antialérgicos. Os pacientes tratados apresentaram menor reatividade a alérgenos e níveis limitados de mediadores inflamatórios, proporcionando uma resposta imunológica mais eficaz. Além disso, a maioria dos participantes ressaltam que o tratamento é seguro e de fácil integração em suas rotinas, demonstrando alta satisfação em relação ao processo (conforme evidenciado na tabela 2).

Estudos anteriores, como os de Passalacqua e colaboradores (2015) e Durham e colaboradores (2014), corroboram esses achados, evidenciando que a imunoterapia não só melhora a sintomatologia alérgica, mas também reduz a dependência de medicamentos a longo prazo. Além disso, esses estudos relatam que, após três anos de tratamento, uma eficácia da imunoterapia mostrou-se semelhante entre diferentes modalidades, sem diferenças significativas em termos de segurança. Assim, a literatura enfatiza a importância e a eficácia da imunoterapia no manejo de doenças alérgicas.

Em relação à SCIT, o tratamento incluía alérgenos como ácaros de poeira doméstica, pelos de animais, pólenes de flores, lã, penas, *Olea europaea*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, fungos e pólen de *Phoenix dactylifera*. É importante ressaltar que a administração da imunoterapia com alérgenos é predominantemente realizada por meio de injeções subcutâneas, nas quais são fornecidas doses crescentes do alérgeno responsável pela sensibilidade até que se atinja uma concentração de manutenção. A duração do tratamento varia de aproximadamente 3 a 5 anos, após o alcance do efeito clínico máximo, sendo essa decisão influenciada por fatores individuais que podem afetar a resposta do paciente. Embora a imunoterapia vise aumentar a imunidade do paciente e reduzir a sensibilidade a alérgenos específicos, é crucial monitorar continuamente a

evolução do tratamento e a resposta do paciente, garantindo a segurança e a eficácia do procedimento (Clínica Croce, 2022).

A SCIT nos resultados encontrados demonstrou uma melhora significativa na sintomatologia da rinite alérgica, com uma redução média de aproximadamente 79% nos escores de sintomas ao final do tratamento. Os pacientes experimentaram sintomas como prurido nasal, espirros e congestão, resultando em uma melhor qualidade de vida. Em termos imunológicos, foram distribuídos aumentos significativos nos níveis de sIgG e sIgG4, além de uma redução na reatividade específica. Após três meses de tratamento, constatou-se uma diminuição no consumo de medicamentos e melhorias nos biomarcadores clínicos, com a SCIT demonstrando eficácia na redução da eosinofilia nasal e melhorias nos testes de provocação. Esses resultados indicam que a SCIT não é apenas segura e eficaz, mas também pode levar à remissão da asma em pacientes ao longo do tempo (conforme evidenciado na tabela 2).

Além disso, os comprimidos sublinguais são medicamentos que se colocam sob a língua e se dissolvem na saliva. A principal vantagem dessa forma de tratamento é a primeira absorção direta do medicamento na corrente sanguínea, evitando o metabolismo de passagem no fígado (Luiz, 2024). Nos artigos analisados neste estudo, esses comprimidos continham alérgenos diversos, como gotas de antiácidos, ácidos de poeira doméstica, capim-timothy, capim SQ, e extratos de *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*.

Os resultados referentes aos comprimidos sublinguais indicam uma melhora significativa nos sintomas de asma e rinite. Estudos demonstraram que os sintomas diminuíram tanto durante o dia quanto à noite, com melhorias nas parâmetros de função pulmonar (CVF, VEF1, PFE) e no controle da doença, especialmente após 24 meses de tratamento. Além disso, também foram associados à redução da concentração eosinofílica e da espessura das paredes das vias aéreas. A qualidade de vida melhorou, com reduções nos sintomas de rinite e asma e sem uso de medicação. Os comprimidos sublinguais de capim e ácidos mostraram eficácia na diminuição dos sintomas de asma e rinoconjuntivite, apresentando um perfil de segurança favorável, mesmo em crianças. Os efeitos positivos foram coletados até 5 anos após o início da terapia, proporcionando um benefício duradouro (conforme evidenciado na tabela 2).

Por fim, é relevante ressaltar que a imunoterapia sublingual, conforme apresentado neste estudo, teve uma composição que incluiu uma diversidade de alérgenos, sendo eles: ácaros de poeira doméstica, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e pólenes de gramíneas. Neste tratamento a substância causadora da alergia é administrada de forma crescente, com a introdução diária ou três vezes na semana, de gotas embaixo da língua. O período de tratamento varia de acordo com cada paciente e dura, no mínimo, de 3 a 5 anos. Além do mais, pela possibilidade de sua introdução via sublingual, o paciente pode realizar as administrações em casa, sem o desconforto da agulha e não precisando se deslocar até o consultório toda semana para a aplicação (CRA, 2023).

Nos estudos analisados, a terapia em questão apresentou resultados positivos no tratamento da rinite alérgica, com melhorias significativas tanto nos sintomas quanto na qualidade de vida dos pacientes após três anos de tratamento. Observou-se que a terapia promoveu a expansão das células Th2 e T reguladoras, além de reduzir a reatividade das células Th2 funcionais, sugerindo um efeito imunológico favorável. Os pacientes submetidos à SLIT apresentaram redução nas pontuações de sintomas relacionados à asma e rinite. A análise dos biomarcadores imunológicos indicou uma resposta dose-dependente, sendo a dose de 300 SRU considerada a mais eficaz. As pontuações de qualidade de vida dos pacientes revelaram melhorias significativas em aspectos como atividades diárias, sono e sintomas alérgicos (conforme evidenciado na tabela 2).

Conquanto, sobre a imunoterapia subcutânea e sublingual, é imprescindível salientar que as vacinas sublinguais, em formato de gotas ou comprimidos, são igualmente eficazes e mais seguras que as injetáveis, causando menos reações adversas. As mesmas são indicadas para o tratamento de asma, rinite alérgica e dermatite atópica, essas vacinas têm a vantagem de poder ser administradas em domicílio, dispensando a necessidade de consultas frequentes ao consultório, exigidas pelos injetáveis. Ademais, são eficazes no tratamento de alergias a pólenes e ácaros da poeira doméstica, desde que em doses elevadas de alérgenos padronizados (Asbai, 2015). Estudos indicam que ambas as vias são altamente eficazes, proporcionando remissão das doenças alérgicas, especialmente rinite e asma, com controle dos sintomas por cerca de 10 anos após o término do tratamento (Asbai, 2023).

No entanto, em relação aos efeitos adversos das imunoterapias, destaca-se que a terapia específica foi a que apresentou os efeitos adversos mais graves, com aproximadamente 2,3% dos pacientes relatando reações severas, como angioedema de língua e lábios, pleurite pós-broncoscopia e pielonefrite. As demais terapias – imunoterapia subcutânea, comprimidos sublinguais e imunoterapia sublingual – apresentaram efeitos adversos leves a moderados, incluindo cefaleia, infecções das vias respiratórias superiores, faringite, prurido oral, edema bucal e dor abdominal (conforme evidenciado na tabela 2).

4.3. Medicamentos imunobiológicos ou imunoterapias?:

É de suma relevância correlacionar a grande diferença entre a imunoterapia e os imunobiológicos, a principal é que a primeira vai ajudar o corpo a produzir anticorpos com tolerância àquilo que a pessoa tem alergia. Já o imunobiológico impede a comunicação das células imunológicas, modificando a forma como o organismo recebe um alérgeno e reduzindo a reação alérgica (Alergoclínica, 2023).

A imunoterapia, mais conhecida como vacina para alergia, é um tratamento centenário, porém, vem ganhando destaque nos últimos anos pelo aumento no número de alergias e, conseqüentemente, como uma das ferramentas mais eficazes para asma, rinite e dermatite atópica. Ela consiste na administração gradual de doses crescentes do alérgeno que causa a reação alérgica, com o objetivo de dessensibilizar o sistema imunológico e reduzir a resposta alérgica (Asbai, 2023).

Por outro lado, os imunobiológicos são medicamentos injetáveis ou administrados por via oral que atuam diretamente nas células e moléculas responsáveis pelas reações alérgicas (Alergoclínica, 2023).

Todavia, de acordo com os resultados encontrados no presente trabalho, a análise comparativa entre os medicamentos biológicos e as imunoterapias evidencia que ambas as abordagens são eficazes, mas apresentam vantagens específicas dependendo do perfil do paciente e dos objetivos do tratamento (conforme evidenciado na tabela 2).

Os medicamentos biológicos, mostraram eficácia significativa em casos de asma e rinosinusite crônica com pólipos nasais (CRSwNP), com benefícios claros na qualidade de vida e na redução de eosinófilos e neutrófilos. Além disso, dupilumabe, benralizumabe, mepolizumabe e omalizumabe demonstraram uma redução consistente de sintomas e biomarcadores inflamatórios e melhoria na função

pulmonar. Sendo assim, são recomendados especialmente para casos graves de asma eosinofílica e condições alérgicas com comorbidades, tendo uma alta taxa de adesão devido à resposta positiva (conforme evidenciado na tabela 2).

Sobre as imunoterapias, vale ressaltar, que a SCIT e a SLIT também demonstraram melhorias significativas nos sintomas de rinite e asma, com a SCIT alcançando uma taxa de remissão cumulativa de 86,9%. A SLIT se destacou pela segurança e a facilidade de uso, especialmente em crianças, sendo eficaz contra alergias específicas (como pólen e ácaros). Além de tratar sintomas, as imunoterapias promovem uma modulação imunológica duradoura, com benefícios que podem persistir por anos após o tratamento, melhorando a qualidade de vida e reduzindo o uso de medicações (conforme evidenciado na tabela 2).

Outrossim, é válido mencionar sobre os efeitos adversos das terapias, em geral, as imunoterapias apresentaram uma maior frequência de efeitos adversos locais e sistêmicos leves a moderados (como prurido oral e edema), com uma incidência de reações sistêmicas em cerca de 5% dos pacientes na SLIT. Os biológicos tiveram menos eventos adversos graves e uma taxa menor de descontinuação devido a efeitos adversos, sendo os mais comuns reações leves no local da injeção (conforme evidenciado na tabela 2).

Contudo, os biológicos parecem ter maior eficácia em casos graves e complexos de alergias com comorbidades, enquanto as imunoterapias oferecem benefícios a longo prazo e são especialmente adequadas para a prevenção e o controle de sintomas alérgicos comuns, com um perfil de segurança favorável. Assim, enquanto a imunoterapia requer um período de meses para mostrar resultados significativos, os imunobiológicos podem ter efeitos mais rápidos, proporcionando alívio aos pacientes em um curto espaço de tempo. Ambas as terapias podem ser consideradas eficazes, com a escolha dependendo do perfil do paciente e do tipo de resposta imunológica desejada (Alergoclínica, 2023).

Entretanto, medicamentos menos frequentemente mencionados nos resultados, como os corticosteroides e os dispositivos nasais e sprays, também merecem ser destacados neste estudo, uma vez que possuem relevância clínica no tratamento da rinite e da asma.

4.4. Corticosteroides:

Os corticosteroides constituem a base terapêutica para o tratamento de rinite e asma, atuando por meio da redução do influxo de células inflamatórias e da inibição da liberação de citocinas, o que diminui a inflamação na mucosa nasal. Embora o início de ação possa ocorrer em menos de 30 minutos, o efeito máximo pode demorar de algumas horas a dias, sendo que a eficácia plena costuma ser alcançada após duas a quatro semanas de uso (Sur, Plesa, 2015).

Nos resultados observados, os corticosteroides utilizados incluíram: aerossol nasal (não aquoso) de dipropionato de beclometasona (BDP), budesonida, prednisona, corticosteroides orais, metilprednisolona e seus usos tópicos. No entanto, os de maior relevância para este estudo foram o aerossol nasal (não aquoso) de dipropionato de beclometasona (BDP) e a budesonida.

O aerossol nasal (não aquoso) de dipropionato de beclometasona (BDP), administrado na dose de 80 µg/dia, demonstrou uma melhora significativa e clinicamente relevante nos sintomas nasais, com resultados mantidos ao longo de 12 semanas. Os benefícios foram observados já na primeira semana, incluindo melhora substancial nos sintomas gerais e específicos, o que indica sua eficácia. Acredita-se que a via intranasal reduza a probabilidade de efeitos sistêmicos devido à menor biodisponibilidade (conforme evidenciado na tabela 2).

Outrossim, os resultados em pacientes tratados com budesonida indicaram uma redução significativa dos sintomas de asma e rinite, com melhorias em parâmetros de função pulmonar, como VEF1 e CVF. A budesonida, um corticosteroide inalatório, também proporcionou diminuição da inflamação das vias aéreas e redução na necessidade de broncodilatadores de resgate. Os pacientes relataram melhora na qualidade de vida e no controle da doença, evidenciada pela redução nos escores de sintomas e exacerbações. Além do mais, o tratamento foi bem tolerado, com poucos efeitos colaterais, como ressecamento nasal, reforçando seu papel como uma opção eficaz no manejo de condições respiratórias (conforme evidenciado na tabela 2).

Além disso, conforme afirmado por Ortega e Izquierdo (2023), a administração prolongada de corticosteroides pode, gradualmente, reduzir a probabilidade de ocorrência de crises de asma e rinite, uma vez que torna as vias aéreas menos sensíveis a diversos estímulos desencadeadores. No entanto, o uso de corticosteroides contínuos, especialmente em doses elevadas administradas por via oral, pode resultar em efeitos colaterais graves, tais como obesidade, osteoporose,

catarata, facilidade na formação de hematomas, refinamento da pele, insônia, elevação dos níveis de glicose no sangue e, em casos muito raros, psicose. Ademais, alguns estudos indicam que o crescimento das crianças pode ser prejudicado quando os corticosteroides são usados por períodos prolongados.

4.5. Dispositivos nasais e sprays:

O spray nasal, frequentemente designado como descongestionante nasal, é um medicamento com ação vasoconstritora. Isso significa que ele provoca a contração dos vasos sanguíneos, reduzindo seu volume. Em geral, esses sprays são indicados para o tratamento da obstrução nasal aguda e em alguns procedimentos pós-operatórios. Administrados topicamente na forma de spray, essas substâncias diminuem o volume dos cornetos nasais, que são órgãos esponjosos contendo uma alta quantidade de vasos sanguíneos. Durante processos inflamatórios na mucosa nasal, esses vasos se dilatam, aumentando o volume dos cornetos e resultando em obstrução nasal. Assim, a função do spray nasal é promover a contração desses vasos sanguíneos (Clínica Croce, 2021).

No presente estudo, foram analisados os seguintes dispositivos nasais e sprays: LumiMed®; spray nasal de furoato de fluticasona (FFNS); spray nasal de piruvato de sódio; spray nasal GSP301; spray nasal Sterimar Mn; e MP-AzeFlu (cloridrato de azelastina e propionato de fluticasona). O dispositivo LumiMed® demonstrou uma redução na pontuação total de sintomas nasais (TNSS), que caiu de 4,7 para 0,75 após 10 dias de uso. Notavelmente, 100% dos participantes relataram melhora, com 40% reduzindo seu TNSS a zero e 95% dos pacientes indicando conforto no uso do dispositivo. Em continuidade, o spray nasal de furoato de fluticasona (FFNS) apresentou uma alteração média no TNSS, além de melhorias significativas em rinoscopia e redução da secreção nasal, com o escore total de sintomas oculares diminuindo de forma significativa na segunda semana em pacientes com TOSS basal (conforme evidenciado na tabela 2).

Logo, o spray nasal de piruvato de sódio demonstrou melhorias significativas na inflamação e congestão nasal, com as pontuações pré e pós-tratamento apresentando resultados estatisticamente relevantes ($p < 0,0001$). Os pacientes relataram alívio da congestão em 30 segundos ou menos, evidenciando a eficácia do piruvato de sódio. Em paralelo, o spray nasal GSP301 mostrou uma melhora significativa no TNSS ($p = 0,001$), com benefícios observados em todos os sintomas

individuais de rinite. Além disso, melhorias significativas foram identificadas na Pontuação Total de Sintomas Nasais e na qualidade de vida relacionada à rinoconjuntivite pediátrica, ressaltando a eficácia do tratamento (conforme evidenciado na tabela 2).

Após cinco meses de tratamento com o spray nasal Sterimar Mn, o número de episódios de rinite alérgica aguda diminuiu de forma significativa (6,33 vs. 9,33 episódios, $p < 0,001$), acompanhado de uma melhoria na qualidade de vida, conforme mensurado pela Escala Visual Analógica. Por fim, o MP-AzeFlu (cloridrato de azelastina e propionato de fluticasona) revelou que, antes do tratamento, 78,2% dos pacientes relataram sintomas incômodos e distúrbios do sono. Após a intervenção, houve uma redução significativa nas pontuações de VAS relativas à qualidade do sono, assim como no comprometimento no trabalho e na atividade social, com resultados consistentes entre diferentes grupos de pacientes (conforme evidenciado na tabela 2).

Cabe ressaltar que, neste estudo, não foram constatados eventos adversos graves relacionados ao uso dos dispositivos e sprays. No entanto, conforme indicado pela Clínica Regina Ortega (2022), essas terapias devem ser utilizadas em situações específicas, como no início de um resfriado ou gripe; uma vez que, um dos principais motivos para a contraindicação do uso de descongestionantes é o risco de dependência. Ademais, o uso contínuo por mais de cinco dias pode agravar o quadro de congestão nasal, levando à rinite medicamentosa, caracterizada por obstrução nasal, ressecamento da mucosa e presença de crostas. Além disso, ao contrair os vasos sanguíneos e alterar o fluxo circulatório, os descongestionantes tópicos podem ocasionar problemas cardiovasculares.

4.6. Terapias combinadas

Outrossim, é importante destacar que, neste estudo, foram identificados artigos que discutem terapias combinadas. A menção a essas terapias é significativa, uma vez que alguns artigos abordam a combinação de medicamentos biológicos e imunoterapias, um aspecto crucial para a análise deste estudo. As terapias combinadas encontradas estão apresentadas na Tabela 3.

Tabela 3: Terapias combinadas encontradas na análise

Terapias combinadas:				
Acupuntura como terapia complementar à imunoterapia sublingual específica para alérgenos.	Amoxicilina/clavulanato e um curso curto de esteroides orais. E claritromicina.	Colírio de fumarato de cetotifeno e comprimidos orais de cetotifeno.	Combinação de proprionato de fluticasona/xinafoato de salmeterol.	Comparação econômica entre a imunoterapia subcutânea específica (SCIT) e terapia contínua com esteroides intranasais (NS).
Comprimidos de imunoterapia sublingual (SLIT) e farmacoterapia.	Comprimidos de pólen de 5 gramas versus placebo.	Corticosteroides orais (COO) e anticorpos monoclonais (MABs).	Desloratadina + prednisolona /e/ dexclorfeniramina + betametasona.	Dois anti-histamínicos de segunda geração (cetirizina e levocetirizina) e dois corticoides nasais (mometasona e furoateciclesonida).
Duas formulações contendo furoato de mometasona. Nova formulação experimental de furoato de mometasona (Eurofarma) com a medicação de controle (Nasonex(r), Schering-Plough Pharmaceuticals Ltda.)	Ectoin® Rhinitis Spray, Xylometazoline nasal spray ou uma combinação de ambos os produtos.	Imunoterapia com alérgoide Dermatophagoides pteronyssinus adjuvante com tirosina microcristalina.	Imunoterapia contra ácaros com adjuvante de tirosina microcristalina.	Imunoterapia de cluster e convencional.
Imunoterapia para alergia a gramíneas e árvores versus placebo.	Imunoterapia subcutânea de curto prazo para alergia e dupilumabe.	Loratadina em combinação com outros medicamentos.	Loratadina, montelucaste e furoato de mometasona.	Medicação oral e/ou sprays esteroides intranasais

Monoterapia com desloratadina ou combinação de desloratadina mais montelukast.	Omalizumabe adicionado à imunoterapia com alérgenos.	Oximetazolina mais esteroide intranasal.	Placebo aberto em comparação ao placebo duplo-cego e ao tratamento usual.	Probióticos (Lactobacillus gasseri KS-13, Bifidobacterium bifidum G9-1 e Bifidobacterium longum MM-2).
Rupatadina e olopatadina.	Seleção da modalidade de tratamento (cirurgia endoscópica sinusal (ESS) ou tratamento médico continuado (CMM).	Spray nasal combinado de olopatadina-mometasona.	Spray nasal de azelastina combinado com mucina de mexilhão.	Spray nasal de furoato de fluticasona e oximetazolina.
Spray nasal de furoato de mometasona e ácido glicirrético intranasal.	Spray nasal de loratadina-pseudoefedrina e fluticasona.	Sprays nasais com prata coloidal versus solução salina.	Suplementação de Levagen+ (Palmitoiletanolamida).	Terapia imunobiológica com omalizumabe ou mepolizumabe.
Tratamento biológico (omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe ou reslizumabe).	Tratamento comparativo de altas doses de ciclesonida inalatória com hidrocortisona sistêmica.	Tratamento intranasal com glicirrizina e manitol.	Tratamento para estabelecer a eficácia, segurança e tolerabilidade do Neumoterol® 400 em comparação com o medicamento de referência Symbicort forte, budesonide/fumarato de formoterol 320/9 µg.	Tratamento profilático com uma mistura de Bifidobacterium animalis subsp. Lactis BB12 e Enterococcus faecium L3.

*CMM: tratamento médico continuado; COO: corticosteroides orais; ESS: cirurgia endoscópica sinusal; MABs: anticorpos monoclonais; NS: terapia continuada com esteroides intranasais; SCIT: imunoterapia subcutânea; SLIT: imunoterapia sublingual.

Fonte: Autoral.

No entanto, as terapias relevantes para o estudo estão listadas na Tabela 4, a qual apresenta os resultados encontrados e os possíveis efeitos adversos associados a elas.

Tabela 4: Terapias combinadas relevantes para o estudo

Classe farmacológica e terapias:	Nº de artigos encontrados abordando a terapia:	Resultados observados:	Efeitos adversos:
Terapias combinadas:	Terapias combinadas:	Terapias combinadas:	Terapias combinadas:
Comparação econômica entre a imunoterapia subcutânea específica (SCIT) e terapia contínua com esteroides intranasais (NS).	1	Diversas curvas de ponto de equilíbrio foram analisadas para diferentes cenários clínicos. Para pacientes com rinite alérgica sazonal que usam sprays nasais (SN) por 6 meses, a SCIT é custo-efetiva se iniciada antes dos 41 anos. Para aqueles com rinite perene que necessitam de SN durante todo o ano, essa idade aumenta para 60 anos. Tratamentos contínuos com SN junto à SCIT também demonstram viabilidade econômica, dependendo do custo do SN prescrito.	Não especificou.
Comprimidos de imunoterapia sublingual (SLIT) e farmacoterapia.	1	Em ensaios com comprimidos de SLIT para gramíneas e ambrósia, a melhora em TNSS foi de 16,3% e 17,1% em relação ao placebo. Para HDM, a melhora foi de 16,1%. Em comparação com montelucaste, desloratadina e MFNS, as melhoras em TNSS foram menores (5,4%, 8,5% e 22,2% para SAR; 3,7%, 4,8% e 11,2% para PAR). Apesar de limitações no estudo, os comprimidos SLIT mostraram eficácia quase equivalente a MFNS e superior a montelucaste e desloratadina para SAR, além de serem mais eficazes que outras terapias para PAR, oferecendo benefícios a longo prazo.	Não especificou.

Comprimidos de pólen de 5 gramas versus placebo.	1	O tratamento com tablete de pólen de 5 gramas demonstrou um benefício de 0,127 QALYs em pacientes com AAdSS médio e 0,143 QALYs em pacientes com AAdSS alto, custando € 1.024/QALY e € 1.035/QALY, respectivamente. A análise de sensibilidade mostrou que 99% das simulações indicaram que a relação custo-efetividade estava abaixo de € 30.000/QALY para AAdSS médio e alto, enquanto foi considerada dominada para AAdSS baixo em 67% das simulações. Assim, o comprimido de pólen é um tratamento custo-efetivo para adultos com AR e AAdSS médio ou alto.	Não especificou.
Imunoterapia com alérgide Dermatophagoides pteronyssinus adjuvante com tirosina microcristalina.	1	O tratamento com Acarovac Plus® mostrou diferenças significativas nas variáveis analisadas quando a visita inicial foi comparada com a visita de 12 meses: redução da porcentagem média (DP) de dias com sintomas de asma, da porcentagem média [DP] de dias em medicação para asma e da porcentagem de pacientes com asma persistente. Acarovac Plus® melhorou significativamente a qualidade de vida relacionada à asma, conforme demonstrado por uma diminuição de 1,39 pontos na pontuação do QLAAQ em 12 meses ($p < 0,001$) e na percepção subjetiva dos sintomas na VAS (-3,50, $p < 0,0001$). Os pacientes demonstraram alta satisfação com o tratamento de acordo com o TSQM, e ele foi bem tolerado.	Nenhum evento adverso sério foi relatado.
Imunoterapia contra ácaros com adjuvante de tirosina microcristalina.	1	O Acarovac Plus demonstrou melhorias significativas em desfechos primários e secundários após 6 meses, com resultados que se mantiveram após 1 ano ($p < 0,001$). A eficácia foi confirmada em um ambiente real, com um escore combinado de sintomas e medicamentos de 1,60 no início do estudo, reduzindo para 0,79 após 1 ano.	Nenhum evento adverso sério foi relatado.
Imunoterapia de cluster e convencional.	1	Após o tratamento, os escores de sintomas e SPTs foram significativamente menores em todos os grupos ($p < 0,05$). A eficácia dos SPTs foi maior com esquema convencional em crianças, enquanto adultos mostraram maior eficácia com tratamento de cluster.	Nenhuma reação adversa grave ocorreu.

Imunoterapia para alergia a gramíneas e árvores versus placebo.	1	Os MIDs para alergia ao pólen de gramíneas foram 0,22 na estação inteira e 0,10 no pico. Para o pólen de árvores, os MIDs foram 0,26 e 0,16, respectivamente. Esses valores foram corroborados por análises baseadas em distribuição.	Não especificou.
Imunoterapia subcutânea de curto prazo para alergia e dupilumabe.	1	Após 16 semanas, o tratamento SCIT + dupilumabe não melhorou significativamente o TNSS. Além disso, houve menos necessidade de epinefrina e menos descontinuidades no grupo SCIT + dupilumabe, sugerindo melhor tolerabilidade.	EA graves ocorreram com pouca frequência.
Omalizumabe adicionado à imunoterapia com alérgenos.	1	Após 12 meses de tratamento, pacientes em SLIT + omalizumabe mostraram melhorias significativas nos parâmetros TRSS, TMS e CTS, com reduções maiores do que em tratamentos isolados. Isso indica que o omalizumabe pode aumentar a eficácia da imunoterapia em casos de rinite alérgica grave.	Não especificou.
Terapia imunobiológica com omalizumabe ou mepolizumabe.	1	O uso de imunobiológicos melhorou significativamente o controle da asma, com uma redução não significativa nas exacerbações graves e na dose total de corticoides sistêmicos.	Não houve alteração significativa na frequência de exacerbações com necessidade de hospitalização.
Tratamento biológico (omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe ou reslizumabe).	1	A olfação melhorou em pacientes tratados com todos os quatro anticorpos monoclonais (omalizumabe, mepolizumabe, reslizumabe e benralizumabe), com melhorias semelhantes entre os grupos N-ERD e não N-ERD.	Não especificou.

*AAAdSS: pontuação média de sintomas ajustados; AR: rinite alérgica; CTS: pontuação total combinada; DP: dermatofagoide *Pteronyssinus*; EA: evento adverso; HDM: ácaros de poeira doméstica; MFNS: spray nasal de furoato de mometasona; MID: diferença mínima importante; N-ERD: doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroides; NS: terapia contínua com esteroides intranasais; PAR: rinite alérgica perene; QALYs: avaliar a eficácia da medicação em termos de anos de vida ajustados pela qualidade; QLAAQ: questionário de qualidade de vida em adultos com asma; SAR: rinite alérgica sazonal; SCIT: imunoterapia subcutânea; SLIT: imunoterapia sublingual; SN: sprays nasais; SPTs: escores de teste cutâneo de puntura; TMS: pontuação total de medição; TNSS: pontuação total de sintomas nasais; TRSS: pontuação total de sintomas de rinite; TSQM: questionário de satisfação com o tratamento para medicação; VAS: escala visual analógica.

Fonte: Autoral.

Com base nos resultados obtidos, é possível realizar uma comparação geral entre os dados apresentados na Tabela 4.

As terapias mais eficazes identificadas incluíram combinações com omalizumabe, principalmente para pacientes com rinite alérgica grave, e o uso do Acarovac Plus® para asma e alergias a ácaros, ambos promovendo melhora expressiva nos sintomas e na qualidade de vida dos pacientes. Além disso, terapias com menor incidência de efeitos adversos incluíram o Acarovac Plus® (com o alérgeno *Dermatophagoides pteronyssinus* ou tirosina microcristalina), que demonstrou alta segurança e tolerabilidade, sem eventos adversos graves. As terapias biológicas, como omalizumabe, mepolizumabe, benralizumabe e reslizumabe, também apresentaram perfis de segurança positivos, com poucos efeitos adversos relatados (conforme evidenciado na Tabela 4).

A combinação de imunoterapia com omalizumabe revelou alta eficácia para casos graves de alergia, enquanto o Acarovac Plus® se destaca como uma opção segura e eficiente para alergias respiratórias, sobretudo em casos de asma e alergias a ácaros. Outras alternativas, como SCIT e SLIT, também mostraram resultados promissores, embora sua eficácia possa variar conforme o perfil econômico e a idade de início do tratamento. Para pacientes em busca de uma terapia custo-efetiva, SCIT e comprimidos de pólen são alternativas viáveis, adequando-se bem às necessidades econômicas de longo prazo (conforme evidenciado na Tabela 4).

Ao comparar o uso isolado (Tabela 2) e combinado (Tabela 4) dos medicamentos, foi notório que:

Na classe dos biológicos, observou-se que o dupilumabe, quando combinado à SCIT, é eficaz para casos graves de asma e rinite, promovendo maior adesão e reduzindo a necessidade de outras medicações. Quando utilizado isoladamente, dupilumabe é eficaz na redução de inflamação do tipo 2, com melhora da qualidade de vida e controle de asma e rinite, apresentando poucos efeitos adversos, limitados a desconforto no local da injeção. Já o mepolizumabe, em terapia combinada com SCIT, mostrou eficácia em casos específicos de rinite e asma, com mínimos efeitos adversos. Isoladamente, o mepolizumabe possui eficácia de aproximadamente 70% em rinosinusite eosinofílica, aliviando sintomas de asma e reduzindo a necessidade de corticosteroides, apresentando linfadenopatia como efeito adverso isolado. O omalizumabe, combinado com SLIT, intensificou a resposta na rinite alérgica, aprimorando o controle dos sintomas e a qualidade de vida; isoladamente, ele age

ligando-se ao IgE, reduzindo reações alérgicas, sendo especialmente eficaz em pacientes sensíveis ao pólen (conforme evidenciado nas tabelas 2 e 4 de resultados).

Em tratamentos combinados, a SCIT é uma opção custo-efetiva para rinite sazonal e perene, especialmente em associação com dupilumabe ou esteroides intranasais. Sozinha, SCIT é eficaz na redução dos sintomas de rinite, com efeitos duradouros e potencial remissão da asma ao longo do tempo. A SLIT, quando combinada, é comparável a sprays nasais e pode ser associada ao omalizumabe para otimizar o controle dos sintomas de rinite; isoladamente, SLIT é prática para pacientes com rinite e asma, apresentando efeito duradouro pós-tratamento e conveniência de administração domiciliar. Já os comprimidos sublinguais, em terapia combinada, mostraram-se eficazes para alergias sazonais, oferecendo controle dos sintomas de rinite e asma. Isoladamente, esses comprimidos demonstraram eficácia no alívio de sintomas diurnos e noturnos, contribuindo para o controle da doença e a qualidade de vida, sendo seguros para uso pediátrico (conforme evidenciado nas tabelas 2 e 4 de resultados).

Portanto, as terapias combinadas indicam que biológicos como dupilumabe, omalizumabe e mepolizumabe podem alcançar maior eficácia em associação com imunoterapias (SCIT ou SLIT), especialmente em pacientes com condições graves ou de difícil controle com uma única abordagem terapêutica. Em contrapartida, as terapias isoladas destacam a eficácia desses biológicos e imunoterapias (SLIT, SCIT e comprimidos sublinguais) individualmente, oferecendo segurança e praticidade de administração domiciliar, especialmente nas opções sublinguais. Em resumo, o uso combinado pode intensificar a eficácia em casos graves, enquanto as terapias isoladas demonstram bons resultados a longo prazo, com conveniência para o paciente (conforme evidenciado nas tabelas 2 e 4 de resultados).

4.7. Outras terapias não imunoterápicas:

Outras terapias foram identificadas nos resultados do presente estudo, incluindo cirurgias, acupuntura, anti-histamínicos, probióticos, anti-inflamatórios, tratamentos biológicos e terapias complementares. No entanto, a consistência dos achados não foi suficiente para permitir uma análise abrangente da real importância de cada classe mencionada no tratamento da asma e da rinite. Porém, é válido mencionar as terapias que foram utilizadas em cada classe, com isso, segue as mesmas na Tabela 5:

Tabela 5: Terapias citadas nos resultados encontrados, sem relevância clínica para o presente estudo

Cirurgias:				
Ablação cricirúrgica do tecido nasal posterior.	Ablação cricirúrgica.	Cirurgia endoscópica sinusal prévia na eficácia do dupilumabe.	Cirurgia submucosa ambulatorial da concha inferior.	
Acupuntura:				
Acupuntura intranasal.		Impacto da acupuntura no uso de anti-histamínicos.		
Anti-histamínicos:				
Bepotastina.	Cetirizina.	Fumarato de rupatadina.	Rupatadina.	
Probióticos:				
Probiótico NVP-1703.		Probióticos Lactobacillus reuteri.		
Anti-inflamatórios não esteroides:				
Aspirina.				
Tratamento biológico:				
Tratamento com produtos biológicos anti interleucina 5.				
Terapias complementares e outros tratamentos:				
AM-301.	Irrigação nasal salina hipertônica autopreparada.	Rinofototerapia.	Nasya/Prevalin.	MP29-02 (Dymista), uma nova formulação intranasal de cloridrato de azelastina (AZE) e propionato de fluticasona (FP).

*AZE: azelastina; FP: propionato de fluticasona.

Fonte: Autoral.

Todavia, as terapias mencionadas anteriormente foram referenciadas em apenas um artigo cada, o que impossibilitou a realização de uma análise robusta sobre a eficácia real de cada uma no tratamento da asma e da rinite. Dessa forma, não foram apresentadas evidências suficientes para respaldar ou refutar o uso das mesmas.

5. CONCLUSÃO

A análise dos dados revela que os tratamentos predominantes para alergias respiratórias, como asma e rinite, são os medicamentos biológicos e as imunoterapias. Ambos representam avanços significativos, proporcionando controle de sintomas, redução da necessidade de medicamentos adicionais e melhora na qualidade de vida dos pacientes.

Os medicamentos biológicos, atuam diretamente sobre moléculas específicas do sistema imunológico. O dupilumabe se destacou, mostrando-se eficaz na redução da inflamação associada à rinosinusite crônica com pólipos nasais e no controle da asma. Pacientes tratados com dupilumabe apresentaram melhora na qualidade de vida e na função olfativa, com poucos efeitos adversos. O mepolizumabe foi eficaz em pacientes com rinosinusite crônica eosinofílica, reduzindo o uso de corticosteroides e a gravidade dos sintomas. Já o omalizumabe foi efetivo no controle da asma e na redução dos sintomas alérgicos sazonais.

No que diz respeito às imunoterapias, destacaram-se várias modalidades, como comprimidos sublinguais, imunoterapia específica e subcutânea. A imunoterapia específica, indicada para pacientes com alta sensibilidade a alérgenos, demonstrou eficácia na melhoria da qualidade de vida e redução da gravidade dos sintomas, ao promover a dessensibilização progressiva. A imunoterapia subcutânea também apresentou resultados positivos, com redução de 79% nos escores de sintomas e melhoria dos marcadores clínicos. Comprimidos sublinguais se mostraram uma alternativa segura e eficaz, facilitando a administração e aumentando a adesão dos pacientes, com benefícios duradouros observados até cinco anos após o início do tratamento.

Em resumo, os medicamentos biológicos e as imunoterapias apresentam perfis de eficácia e segurança favoráveis, com flexibilidade para se adaptar ao perfil clínico de cada paciente. A escolha do tratamento ideal deve considerar as características individuais, histórico clínico e resposta ao tratamento. Esses achados destacam a importância das terapias imunológicas e biológicas no manejo de condições alérgicas crônicas e reforçam a necessidade de mais estudos para otimizar seu uso clínico.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H.; PILLAI, S. H. I. V. **Imunologia celular e molecular**. 7. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2012.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Básica - Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2021.

ABBAS, Abul K.; LICHTMAN, Andrew H.; PILLAI, Shiv. **Imunologia Celular e Molecular**. 10th ed. Rio de Janeiro: GEN Guanabara Koogan, 2023.

ABBAS, Malak; MOUSSA, Mohamed; AKEL, Hassan. **Type I Hypersensitivity Reaction**. July 17, 2023. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560561/>. Acesso em: 03 março 2024.

Adam D, Grabenhenrich L, Ortiz M, Binting S, Reinhold T, Brinkhaus B. **Impact of acupuncture on antihistamine use in patients suffering seasonal allergic rhinitis: secondary analysis of results from a randomised controlled trial**. *Acupunct Med*. 2018 Jun;36(3):139-145. doi: 10.1136/acupmed-2017-011382. Epub 2018 Feb 10. PMID: 29440045; PMCID: PMC6029641.

Ahlbeck L, Ahlberg E, Björkander J, Aldén C, Papapavlou G, Palmberg L, Nyström U, Retsas P, Nordenfelt P, Togö T, Johansen P, Rolander B, Duchén K, Jenmalm MC. **Intralymphatic immunotherapy with one or two allergens renders similar clinical response in patients with allergic rhinitis due to birch and grass pollen**. *Clin Exp Allergy*. 2022 Jun;52(6):747-759. doi: 10.1111/cea.14138. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35332591; PMCID: PMC9325375.

Ahlbeck L, Ahlberg E, Stuivers L, Björkander J, Nyström U, Retsas P, Govindaraj D, Jenmalm MC, Duchén K. **Intralymphatic immunotherapy with birch and grass pollen extracts. A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial**. *Clin Exp Allergy*. 2023 Aug;53(8):809-820. doi: 10.1111/cea.14307. Epub 2023 Apr 4. PMID: 37013723; PMCID: PMC10947267.

Akhavan A, Karimi-Sari H, Khosravi MH, Arefzadeh E, Yavarahmadi M. **Comparing the effects of ketotifen fumarate eye drops and ketotifen oral pills on symptom severity and quality of life in patients with allergic rhinitis: a double-blind randomized clinical trial**. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2015 May;5(5):386-91. doi: 10.1002/alr.21491. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25678217.

Al-Ahmad M, Ali A, Khalaf M, Alterki A, Rodriguez-Bouza T. **Comorbid asthma in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps: did dupilumab make a**

difference? BMC Pulm Med. 2023 Jul 18;23(1):266. doi: 10.1186/s12890-023-02556-8. PMID: 37464395; PMCID: PMC10354942.

Alergoclínica. **Imunobiológicos: o que são e qual a diferença para imunoterapia.** 17 jul 2023. Disponível em: <https://alergoclinica.med.br/imunobiologicos-o-que-sao-e-qual-a-diferenca-para-imunoterapia/>. Acesso em: 27 out 2024.

Alicandri-Ciufelli M, Marchioni D, Pipolo C, Garzaro M, Nitro L, Dell'Era V, Ferrella F, Campagnoli M, Russo P, Galloni C, Ghidini A, De Corso E, Lucidi D. **Influence of Prior Endoscopic Sinus Surgery Extent on Dupilumab Effectiveness in CRSwNP Patients.** Laryngoscope. 2024 Apr;134(4):1556-1563. doi: 10.1002/lary.30983. Epub 2023 Aug 26. PMID: 37632705.

Anania C, Di Marino VP, Olivero F, De Canditiis D, Brindisi G, Iannilli F, De Castro G, Zicari AM, Duse M. **Treatment with a Probiotic Mixture Containing *Bifidobacterium animalis* Subsp. *Lactis* BB12 and *Enterococcus faecium* L3 for the Prevention of Allergic Rhinitis Symptoms in Children: A Randomized Controlled Trial.** Nutrients. 2021 Apr 16;13(4):1315. doi: 10.3390/nu13041315. PMID: 33923532; PMCID: PMC8073063.

Antila MA, Castro FM, Sano F, Machado A, Fernandes F, Rosário Filho NA, Stelmach R. **Mometasone furoate in the treatment of mild, moderate, or severe persistent allergic rhinitis: a non-inferiority study (PUMA).** Braz J Otorhinolaryngol. 2016 Sep-Oct;82(5):580-8. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.11.009. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26968623; PMCID: PMC9444672.

Arshi S, Darougar S, Nabavi M, Bemanian MH, Fallahpour M, Shokri S, Ahmadian J, Molatefi R, Rekabi M, Moinfar Z, Hashemitari P, Eslami N. **The Effect of Aspirin on Moderate to Severe Asthmatic Patients with Aspirin Hypersensitivity, Chronic Rhinosinusitis, and Nasal Polyposis.** Iran J Allergy Asthma Immunol. 2021 Jun 6;20(3):287-293. doi: 10.18502/ijaai.v20i3.6330. PMID: 34134450.

ASBAI. **Imunoterapia – perguntas e respostas.** 17 de julho 2015. Disponível em: <https://asbai.org.br/imunoterapia-perguntas-e-respostas/>. Acesso em: 27 out 2024.

ASBAI. **Imunoterapia com Alérgenos.** 2018. Disponível em: <http://www.sbai.org.br/secao.asp?s=81&id=298#:~:text=A%20imunoterapia%20procura%20reduzir%20o,al%C3%A9rgica%20e%20na%20asma%20br%C3%B4nquica.> Acesso em: 23 out 2024.

ASBAI. **Vacina de alergia pode levar rinite à remissão.** 26 de set 2023. Disponível em: <https://asbai.org.br/vacina-de-alergia-pode-levar-rinite-a-remissao-2/#:~:text=A%20imunoterapia%2C%20mais%20conhecida%20como,asma%2C%20rinite%20e%20dermatite%20at%C3%B3pica>. Acesso em: 27 out 2024.

ATHANAZIO, Rodrigo. **Já ouviu falar em inflamação Th2? Tema importante para portadores de doenças respiratórias?**. Clínica de doenças respiratórias avançadas, São Paulo, 31 jul. 2024. Disponível em: <https://www.cdra.com.br/inflamacao-th2#:~:text=E%20agora%2C%20o%20que%20seria,na%20defini%C3%A7%C3%A3o%20terap%C3%AAutica%20desses%20pacientes>.

AZEREDO, Flaubertt Santana de. **Omalizumabe**. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. 2021. Disponível em: <https://www.saude.df.gov.br/documents/37101/531419/Omalizumabe.pdf/e995d0afe3-f613-7436-d859c63a96e2?t=1648997301379#:~:text=6.1.1%20MECANISMO%20DE%20A%C3%87%C3%83O,superf%C3%ADcie%20dos%20mast%C3%B3citos%20e%20bas%C3%B3filos>. Acesso em: 23 out 2024.

Bachert C, Hellings PW, Mullol J, Naclerio RM, Chao J, Amin N, Grabher A, Swanson BN, Hamilton JD, Guillonneau S, Taniou C, Zhang D, Pirozzi G, Graham NMH, Staudinger H, Mannent LP, Khan A. **Dupilumab improves patient-reported outcomes in patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps and comorbid asthma.** *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019 Sep-Oct;7(7):2447-2449.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2019.03.023. Epub 2019 Mar 27. PMID: 30928658.

Baiardini I, Puggioni F, Menoni S, Boot JD, Diamant Z, Braido F, Canonica GW. **Patient knowledge, perceptions, expectations and satisfaction on allergen-specific immunotherapy: a survey.** *Respir Med.* 2013 Mar;107(3):361-7. doi: 10.1016/j.rmed.2012.11.004. Epub 2012 Dec 4. PMID: 23218454.

Balsalobre L, Figueiredo AB, Pezato R, Fujita RR. **Effect of topical corticosteroids on nasal patency after acute positive airway pressure exposure.** *Braz J Otorhinolaryngol.* 2021 May-Jun;87(3):326-332. doi: 10.1016/j.bjorl.2019.09.011. Epub 2019 Nov 3. PMID: 31810791; PMCID: PMC9422422.

Barroso B, Valverde-Monge M, Alobid I, Olaguibel JM, Rial MJ, Quirce S, Arismendi E, Barranco P, Betancor D, Bobolea I, Cárđaba B, Cruz Carmona MJ, Curto

E, Domínguez-Ortega J, González-Barcala FJ, Martínez-Rivera C, Mahillo-Fernández I, Muñoz X, Picado C, Plaza V, Rodrigo Muñoz JM, Soto-Retes L, Valero A, Del Pozo V, Mullol J, Sastre J. **Improvement in Olfaction in Patients With CRSwNP and Severe Asthma Taking Anti-IgE and Anti-IL-5 Biologics: A Real-Life Study.** *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023 Feb 17;33(1):37-44. doi: 10.18176/jiaci.0812. Epub 2022 Apr 13. PMID: 35416154.

Berge M, Bertilsson L, Hultgren O, Hugosson S, Saber A. **Pre-treatment allergen-specific IgE analysis and outcomes of allergen immunotherapy.** *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2022 Sep;54(5):218-228. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.199. Epub 2021 May 3. PMID: 33939346.

Berger WE, Jacobs RL, Amar NJ, Tantry SK, Li J, Small CJ. **Efficacy and safety of beclomethasone dipropionate nasal aerosol in children with perennial allergic rhinitis.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Aug;115(2):130-6. doi: 10.1016/j.anai.2015.05.012. Epub 2015 Jun 24. PMID: 26115578.

Bilò MB, Antonicelli L, Carone M, De Michele F, Menzella F, Musarra A, Tognella S, Vaghi A, Micheletto C. **Severe asthma management in the era of biologics: insights of the Italian Registry on Severe Asthma (IRSA).** *Eur Ann Allergy Clin Immunol.* 2021 May;53(3):103-114. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.196. Epub 2021 Mar 16. PMID: 33728838.

Blaiss MS, Gronskyte Juhl R, Siew LQC, Hammerby E, Devillier P. **Determining the minimal important differences in the RQLQ score with grass and tree allergy immunotherapy versus placebo in adults with moderate-to-severe allergy.** *Allergy.* 2022 Jun;77(6):1843-1851. doi: 10.1111/all.15207. Epub 2022 Jan 22. PMID: 34986506; PMCID: PMC9306835.

Bouboulis D, Huff A, Burawski L. **Twenty cases of perennial and seasonal allergic rhinitis treated with LumiMed® Nasal Device.** *J Med Case Rep.* 2023 Jun 14;17(1):263. doi: 10.1186/s13256-023-03980-4. PMID: 37312188; PMCID: PMC10265857.

Bovermann X, Ricklefs I, Vogelberg C, Klimek L, Kopp MV. **Accelerated Dose Escalation with 3 Injections of an Aluminum Hydroxide-Adsorbed Allergoid Preparation of 6 Grasses Is Safe for Children and Adolescents with Moderate to Severe Allergic Rhinitis.** *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(6):524-534. doi: 10.1159/000512561. Epub 2021 Jan 27. PMID: 33503610.

Bozek A, Kolodziejczyk K, Jarzab J. **Safety and efficacy of tree pollen specific immunotherapy on the ultrarush administration schedule method using purethol trees.** Biomed Res Int. 2014;2014:707634. doi: 10.1155/2014/707634. Epub 2014 Mar 24. PMID: 24783221; PMCID: PMC3982251.

Bozek A, Kozłowska R, Misiołek M, Ścierański W, Gawlik R. **Omalizumab added to allergen immunotherapy increased the effect of therapy in patients with severe local allergic rhinitis.** Hum Vaccin Immunother. 2022 Nov 30;18(6):2097818. doi: 10.1080/21645515.2022.2097818. Epub 2022 Jul 11. PMID: 35816437; PMCID: PMC9746402.

BRASIL. **MINISTÉRIO DA SAÚDE.** Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/a/asma>. Acesso em: 20 agosto 2024.

Briskey D, Ebel P, Rao A. **The Effect of Levagen+ (Palmitoylethanolamide) Supplementation on Symptoms of Allergic Rhinitis-A Double-Blind Placebo-Controlled Trial.** Nutrients. 2023 Nov 28;15(23):4940. doi: 10.3390/nu15234940. PMID: 38068797; PMCID: PMC10707829.

Brodowicz-Król M, Guz E, Hawryluk D, Kulbaka E, Panasiuk L, Lutomski P, Kaczor-Szkodny P, Choina P. **Quality of life of patients undergoing specific allergen immunotherapy in allergic rhinitis.** Ann Agric Environ Med. 2020 Dec 22;27(4):657-663. doi: 10.26444/aaem/127840. Epub 2020 Sep 29. PMID: 33356075.

CABRAL, Gustavo. **MyNews Explica Sistema Imunológico e Vacinas.** São Paulo: Grupo Almedina (Portugal), 2023.

Cardona-Villa R, Uribe-Garcia S, Calvo-Betancur VD, Cantillo JF, Fernández-Caldas E. **Efficacy and safety of subcutaneous immunotherapy with a mixture of glutaraldehyde-modified extracts of *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, and *Blomia tropicalis*.** World Allergy Organ J. 2022 Sep 8;15(9):100692. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100692. PMID: 36119655; PMCID: PMC9467880.

Caruso C, Colantuono S, Toluoso B, Di Mario C, Fancello G, La Sorda M, Celi G, Caringi M, Volterrani A, Descalzi D, Gremese E, Sanguinetti M, Gasbarrini A, Canonica GW. **Effects of house dust mite subcutaneous immunotherapy in real-life. Immunological and clinical biomarkers and economic impact analysis.** World Allergy Organ J. 2023 Jun 15;16(6):100789. doi: 10.1016/j.waojou.2023.100789. PMID: 37484874; PMCID: PMC10362513.

Cavaliere C, Segatto M, Ciofalo A, Colizza A, Minni A, Messineo D, Lambiase A, Greco A, de Vincentiis M, Masieri S. **Benralizumab reduces eosinophils and inflammatory markers in patients with severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: A pilot real-life study.** *Immunol Lett.* 2022 Aug;248:70-77. doi: 10.1016/j.imlet.2022.06.009. Epub 2022 Jun 23. PMID: 35752279.

Centro de Rinite e Alergia. **Vacina para rinite: como funciona a Imunoterapia?**. CRA, 31 março 2023. Disponível em: <https://ipocentroderinite.com.br/2023/03/31/vacina-para-rinite-como-funciona-a-imunoterapia/>. Acesso em: 27 out 2024.

Chang MT, Song S, Hwang PH. **Cryosurgical ablation for treatment of rhinitis: A prospective multicenter study.** *Laryngoscope.* 2020 Aug;130(8):1877-1884. doi: 10.1002/lary.28301. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566744; PMCID: PMC7384004.

Chupp G, Alobid I, Lugogo NL, Kariyawasam HH, Bourdin A, Chaker AM, Smith SG, Sousa AR, Mayer B, Chan RH, Matucci A. **Mepolizumab Reduces Systemic Corticosteroid Use in Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps.** *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2023 Nov;11(11):3504-3512.e2. doi: 10.1016/j.jaip.2023.08.015. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37586475.

Clínica Croce. **Imunoterapia com alérgenos: como funciona o tratamento?**. 15 de dez 2022. Disponível em: <https://www.clinicacroce.com.br/blog/imunoterapia-com-alergenos/#:~:text=A%20imunoterapia%20com%20al%C3%A9rgenos%20%C3%A9,que%20causam%20as%20crises%20al%C3%A9rgicas>. Acesso em: 24 out 2024.

Clinica Croce. **Spray nasal pode viciar? Saiba quais cuidados tomar.** 4 out 2021. Disponível em: <https://www.clinicacroce.com.br/blog/spray-nasal/>. Acesso em: 28 out 2024.

Clínica e Diagnósticos Regina Ortega. **Spray nasal: amigo ou inimigo da saúde?**. 2022. Disponível em: <https://www.reginaortega.com.br/spray-nasal-amigo-ou-inimigo/>. Acesso em: 28 out 2024.

Corren J, Saini SS, Gagnon R, Moss MH, Sussman G, Jacobs J, Laws E, Chung ES, Constant T, Sun Y, Maloney J, Hamilton JD, Ruddy M, Wang CQ, O'Brien MP. **Short-Term Subcutaneous Allergy Immunotherapy and Dupilumab are Well Tolerated in Allergic Rhinitis: A Randomized Trial.** *J Asthma Allergy.* 2021 Aug

16;14:1045-1063. doi: 10.2147/JAA.S318892. PMID: 34429614; PMCID: PMC8379710.

Couroux P, Grosse N, Salapatek AM, Goyal Y, Pfaar O, Hohenfeld IP. **Barrier-forming, drug-free nasal spray reduces allergic symptoms induced by house dust mite allergen.** Clin Transl Allergy. 2023 Jul;13(7):e12277. doi: 10.1002/ct2.12277. PMID: 37488728; PMCID: PMC10345461.

Dakhale G, Tathod Y, Patel S, Pimpalkhute S, Raghute L, Khamkar A. **Comparison of efficacy, safety, and cost-effectiveness of rupatadine and olopatadine in patients of allergic rhinitis: A prospective, randomized, double-blind, parallel group study.** J Pharmacol Pharmacother. 2016 Oct-Dec;7(4):171-176. doi: 10.4103/0976-500X.195901. PMID: 28163538; PMCID: PMC5242030.

Danisman Z, Linxweiler M, Kühn JP, Linxweiler B, Solomayer EF, Wagner M, Wagenpfeil G, Schick B, Berndt S. **Differential nasal swab cytology represents a valuable tool for therapy monitoring but not prediction of therapy response in chronic rhinosinusitis with nasal polyps treated with Dupilumab.** Front Immunol. 2023 Apr 18;14:1127576. doi: 10.3389/fimmu.2023.1127576. PMID: 37180133; PMCID: PMC10173305.

De Castro G, Zicari AM, Indinnimeo L, Tancredi G, di Coste A, Occasi F, Castagna G, Giancane G, Duse M. **Efficacy of sublingual specific immunotherapy on allergic asthma and rhinitis in children's real life.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2013 Aug;17(16):2225-31. PMID: 23893190.

Demoly P, Corren J, Creticos P, De Blay F, Gevaert P, Hellings P, Kowal K, Le Gall M, Nenasheva N, Passalacqua G, Pfaar O, Tortajada-Girbés M, Vidal C, Worm M, Casale TB. **A 300 IR sublingual tablet is an effective, safe treatment for house dust mite-induced allergic rhinitis: An international, double-blind, placebo-controlled, randomized phase III clinical trial.** J Allergy Clin Immunol. 2021 Mar;147(3):1020-1030.e10. doi: 10.1016/j.jaci.2020.07.036. Epub 2020 Sep 2. PMID: 32890575.

Demoly P, Emminger W, Rehm D, Backer V, Tommerup L, Kleine-Tebbe J. **Effective treatment of house dust mite-induced allergic rhinitis with 2 doses of the SQ HDM SLIT-tablet: Results from a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial.** J Allergy Clin Immunol. 2016 Feb;137(2):444-451.e8. doi: 10.1016/j.jaci.2015.06.036. Epub 2015 Aug 17. PMID: 26292778.

Dennis-Wall JC, Culpepper T, Nieves C Jr, Rowe CC, Burns AM, Rusch CT, Federico A, Ukhanova M, Waugh S, Mai V, Christman MC, Langkamp-Henken B. **Probiotics (*Lactobacillus gasseri* KS-13, *Bifidobacterium bifidum* G9-1, and *Bifidobacterium longum* MM-2) improve rhinoconjunctivitis-specific quality of life in individuals with seasonal allergies: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial.** *Am J Clin Nutr.* 2017 Mar;105(3):758-767. doi: 10.3945/ajcn.116.140012. Epub 2017 Feb 22. PMID: 28228426.

Didier A, Campo P, Moreno F, Durand-Perdriel F, Marin A, Chartier A. **Dose-Dependent Immunological Responses after a 6-Month Course of Sublingual House Dust Mite Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis.** *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;168(3):182-92. doi: 10.1159/000442467. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26789997.

Durham SR, Creticos PS, Nelson HS, Li Z, Kaur A, Meltzer EO, Nolte H. **Treatment effect of sublingual immunotherapy tablets and pharmacotherapies for seasonal and perennial allergic rhinitis: Pooled analyses.** *J Allergy Clin Immunol.* 2016 Oct;138(4):1081-1088.e4. doi: 10.1016/j.jaci.2016.04.061. Epub 2016 Jul 15. PMID: 27527264.

Durham; *et al.* **Recommendations for the standardization of clinical outcomes used in allergen immunotherapy trials for allergic rhinoconjunctivitis: an EAACI Position Paper.** *Allergy*, Volume 69, Issue 7, p. 854-867, april 2014. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12383>. Acesso em: 24 out 2024.

Erdoğan BA, Sanlı A, Paksoy M, Altın G, Aydın S. **Quality of life in patients with persistent allergic rhinitis treated with desloratadine monotherapy or desloratadine plus montelukast combination.** *Kulak Burun Bogaz Ihtis Derg.* 2014 Jul-Aug;24(4):217-24. doi: 10.5606/kbbihtisas.2014.48108. PMID: 25046070.

ESQUIVEL, Florencia *et al.* **Randomized, Crossover, Non-Inferiority Study to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of Two Budesonide/ Formoterol Fumarate Formulations in Asthmatic Adults.** *Rev. am. med. respir., CABA* , v. 22, n. 4, p. 278-291, Dec. 2022 . Available from <https://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1852-236X2022000400278&lng=en&nrm=iso>. access on 22 Oct. 2024. <https://dx.doi.org/10.56538/ramr.nnqc9291>.

Fokkens W, Trigg A, Lee SE, Chan RH, Diamant Z, Hopkins C, Howarth P, Lund V, Mayer B, Sousa AR, Yancey S, Tabberer M; SYNAPSE study group. **Mepolizumab improvements in health-related quality of life and disease symptoms in a patient population with very severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps: psychometric and efficacy analyses from the SYNAPSE study.** J Patient Rep Outcomes. 2023 Jan 20;7(1):4. doi: 10.1186/s41687-023-00543-5. PMID: 36662344; PMCID: PMC9859976.

FRANZESE, Christine B.; DAMASCO, Cecília C.; WISE, Sarah K.; e outros. **Alergia em Otorrinolaringologia.** Rio de Janeiro: Thieme Revinter, 2020. E-book. pág.126.

Fujieda S, Matsune S, Takeno S, Asako M, Takeuchi M, Fujita H, Takahashi Y, Amin N, Deniz Y, Rowe P, Mannent L. **The Effect of Dupilumab on Intractable Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in Japan.** Laryngoscope. 2021 Jun;131(6):E1770-E1777. doi: 10.1002/lary.29230. Epub 2020 Nov 23. PMID: 33226139; PMCID: PMC8247406.

Galletti C, Ragusa M, Sireci F, Ciodaro F, Barbieri MA, Giunta G, Grigaliute E, Immordino A, Lorusso F, Dispenza F, Freni F, Galletti F, Gallina S, La Mantia I, Galletti B. **Dupilumab in chronic rhinosinusitis with nasal polyps: Real life data in a multicentric Sicilian experience.** Am J Otolaryngol. 2024 Jan-Feb;45(1):104106. doi: 10.1016/j.amjoto.2023.104106. Epub 2023 Nov 5. PMID: 37948824.

Gariuc L, Sandul A, Rusu D, Passali D, Bellussi LM, Damiani V, Ciprandi G. **A comparison between mometasone furoate nasal spray and intranasal glycyrrhetic acid in patients with allergic rhinitis: a preliminary study in clinical practice.** Acta Biomed. 2020 Feb 17;91(1-S):65-72. doi: 10.23750/abm.v91i1-S.9229. PMID: 32073564; PMCID: PMC7947735.

Granda P, Villamañán E, Carpio C, Laorden D, Sobrino C, Herrero A, Quirce S, Álvarez-Sala R. **Adherence to inhalers in patients with severe asthma treated with anti-interleukin-5 biologics.** Farm Hosp. 2022 May 19;46(4):203-207. English. PMID: 36183217.

Grasso M, de Vincentiis M, Agolli G, Cilurzo F, Grasso R. **The effectiveness of long-term course of Sterimar Mn nasal spray for treatment of the recurrence rates of acute allergic rhinitis in patients with chronic allergic rhinitis.** Drug Des Devel Ther. 2018 Apr 3;12:705-709. doi: 10.2147/DDDT.S145173. PMID: 29662303; PMCID: PMC5892953.

Gross GN, Berman G, Amar NJ, Caracta CF, Tantry SK. **Efficacy and safety of olopatadine-mometasone combination nasal spray for the treatment of seasonal allergic rhinitis.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019 Jun;122(6):630-638.e3. doi: 10.1016/j.anai.2019.03.017. Epub 2019 Mar 22. PMID: 30910440.

Han M, Chen Y, Wang M. **Sublingual immunotherapy for treating adult patients with allergic rhinitis induced by house dust mite among Chinese Han population: A retrospective study.** *Medicine (Baltimore).* 2018 Jul;97(30):e11705. doi: 10.1097/MD.00000000000011705. PMID: 30045332; PMCID: PMC6078716.

Hardison SA, Senior BA. **The argument against the use of dupilumab in patients with limited polyp burden in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis (CRSwNP).** *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023 Sep 28;52(1):64. doi: 10.1186/s40463-023-00668-z. PMID: 37759322; PMCID: PMC10537999.

Hébert J, Blaiss M, Wasserman S, Kim H, Creticos P, Maloney J, Kaur A, Li Z, Nelson H, Nolte H. **The efficacy and safety of the Timothy grass allergy sublingual immunotherapy tablet in Canadian adults and children.** *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014 Oct 30;10(1):53. doi: 10.1186/1710-1492-10-53. PMID: 25685162; PMCID: PMC4326370.

Hjalmarsson E, Hellkvist L, Karlsson A, Winquist O, Kumlien Georén S, Westin U, Cardell LO. **A 5-Year Open-Label Follow-up of a Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Intralymphatic Immunotherapy for Birch and Grass Allergy Reveals Long-term Beneficial Effects.** *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023 Oct;33(5):362-372. doi: 10.18176/jiaci.0832. PMID: 37843385.

Ho J, Walter S, Harvey RJ. **Eosinophilic chronic rhinosinusitis and concurrent Kimura's disease treated with mepolizumab.** *BMJ Case Rep.* 2021 Jan 18;14(1):e232627. doi: 10.1136/bcr-2019-232627. PMID: 33461987; PMCID: PMC7813409.

Hoggard M, Jacob B, Wheeler D, Zoing M, Chang K, Biswas K, Middleditch M, Douglas RG, Taylor MW. **Multiomic analysis identifies natural inpatient temporal variability and changes in response to systemic corticosteroid therapy in chronic rhinosinusitis.** *Immun Inflamm Dis.* 2021 Mar;9(1):90-107. doi: 10.1002/iid3.349. Epub 2020 Nov 21. PMID: 33220024; PMCID: PMC7860613.

Hopkins C, Wagenmann M, Bachert C, Desrosiers M, Han JK, Hellings PW, Lee SE, Msihid J, Radwan A, Rowe P, Amin N, Deniz Y, Ortiz B, Mannent LP, Rout R. **Efficacy of dupilumab in patients with a history of prior sinus surgery for chronic**

rhinosinusitis with nasal polyps. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2021 Jul;11(7):1087-1101. doi: 10.1002/alr.22780. Epub 2021 Feb 21. PMID: 33611847; PMCID: PMC8359289.

Hoshino M, Akitsu K, Kubota K, Ohtawa J. **Efficacy of a house dust mite sublingual immunotherapy tablet as add-on dupilumab in asthma with rhinitis.** *Allergol Int.* 2022 Oct;71(4):490-497. doi: 10.1016/j.alit.2022.05.010. Epub 2022 Jun 17. PMID: 35718711.

Hutyrová B, Bystroň J; Czech Anti-IgE Registry collaborators. **The effect of omalizumab treatment on severe allergic asthma and allergic comorbidities: real-life experience from the Czech Anti-IgE Registry.** *Postepy Dermatol Alergol.* 2018 Oct;35(5):510-515. doi: 10.5114/ada.2018.77243. Epub 2018 Jul 19. PMID: 30429711; PMCID: PMC6232552.

Hwang PH, Lin B, Weiss R, Atkins J, Johnson J. **Cryosurgical posterior nasal tissue ablation for the treatment of rhinitis.** *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017 Oct;7(10):952-956. doi: 10.1002/alr.21991. Epub 2017 Aug 11. PMID: 28799727; PMCID: PMC5656830.

IBIAPINA, Cássio da Cunha; SARINHO, Emanuel Savio Cavalcanti; CAMARGOS, Paulo Augusto Moreira; ANDRADE, Cláudia Ribeiro; FILHO, Álvaro Augusto Souza da Cruz. **Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos.** *J. bras. pneumol.* 34 (4) • Abr 2008 • <https://doi.org/10.1590/S1806-37132008000400008>.

linuma T, Kiuchi M, Hirahara K, Kurita J, Kokubo K, Yagyu H, Yoneda R, Arai T, Sonobe Y, Fukuyo M, Kaneda A, Yonekura S, Nakayama T, Okamoto Y, Hanazawa T. **Single-cell immunoprofiling after immunotherapy for allergic rhinitis reveals functional suppression of pathogenic T_H2 cells and clonal conversion.** *J Allergy Clin Immunol.* 2022 Oct;150(4):850-860.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2022.06.024. Epub 2022 Jul 19. PMID: 35863510.

Jentzsch NS, Silva GCG, Mendes GMS, Brand PLP, Camargos P. **Treatment adherence and level of control in moderate persistent asthma in children and adolescents treated with fluticasone and salmeterol.** *J Pediatr (Rio J).* 2019 Jan-Feb;95(1):69-75. doi: 10.1016/j.jped.2017.10.008. Epub 2017 Dec 20. PMID: 29274305.

Jonstam K, Swanson BN, Mannent LP, Cardell LO, Tian N, Wang Y, Zhang D, Fan C, Holtappels G, Hamilton JD, Grabher A, Graham NMH, Pirozzi G, Bachert C.

Dupilumab reduces local type 2 pro-inflammatory biomarkers in chronic rhinosinusitis with nasal polyposis. *Allergy*. 2019 Apr;74(4):743-752. doi: 10.1111/all.13685. Epub 2019 Jan 21. PMID: 30488542; PMCID: PMC6590149.

Jordakieva G, Kundi M, Lemell P, Zieglmayer R, Zieglmayer P, Jensen-Jarolim E, Crevenna R. **Cetirizine inhibits gender-specific blood cell dynamics upon allergen contact in allergic rhinitis.** *Clin Immunol*. 2020 Jun;215:108422. doi: 10.1016/j.clim.2020.108422. Epub 2020 Apr 15. PMID: 32304734.

jul/dez. 2008. Disponível em: <https://www.epublicacoes.uerj.br/revistahupe/article/view/9254/7145>. Acesso em: 04 jan. 2024.

Kamal MA, Franchetti Y, Lai CH, Xu C, Wang CQ, Radin AR, O'Brien MP, Ruddy M, Davis JD. **Pharmacokinetics and Concentration-Response of Dupilumab in Patients With Seasonal Allergic Rhinitis.** *J Clin Pharmacol*. 2022 May;62(5):689-695. doi: 10.1002/jcph.2004. Epub 2022 Jan 6. PMID: 34791679; PMCID: PMC9303412.

Kang MG, Han SW, Kang HR, Hong SJ, Kim DH, Choi JH. **Probiotic NVP-1703 Alleviates Allergic Rhinitis by Inducing IL-10 Expression: A Four-week Clinical Trial.** *Nutrients*. 2020 May 15;12(5):1427. doi: 10.3390/nu12051427. PMID: 32429063; PMCID: PMC7284371.

Kanzaki S, Hashiguchi K, Wakabayashi KI, Suematsu K, Okubo K. **Histamine antagonist Bepotastine suppresses nasal symptoms caused by Japanese cedar and cypress pollen exposure.** *J Drug Assess*. 2016 Sep 27;5(1):15-23. doi: 10.1080/21556660.2016.1237365. PMID: 27785375; PMCID: PMC5066132.

Karali E, Gunes A, Ural A, Akin I, Ozsari E, Kalaycioglu O. **Effect of rhinophototherapy on nasal congestion in patients with seasonal allergic rhinitis.** *Acta Otorhinolaryngol Ital*. 2021 Apr;41(2):151-158. doi: 10.14639/0392-100X-N0907. PMID: 34028460; PMCID: PMC8142736.

KASHIWABARA, Tatiliana Bacelar; KASHIWABARA, Ysadora Mayume Bacelar; ROCHA, Lamara Laguardia Valente; KASHIWABARA, Yutaka Bacelar; FRANÇA, Patsy Luciana Valadares Lanza; JÚNIOR, Arilton Januário Bacelar. **Medicina ambulatorial V com ênfase em alergia e imunologia.** Montes Claros, MG: Dejan Gráfica e Editora, p. 1-460, 2018.

Kaulsay R, Nguyen DT, Kuhl HC. **Real-life effectiveness of MP-AzeFlu in Irish patients with persistent allergic rhinitis, assessed by visual analogue scale**

and endoscopy. Immun Inflamm Dis. 2018 Dec;6(4):456-464. doi: 10.1002/iid3.237. Epub 2018 Oct 11. PMID: 30306729; PMCID: PMC6247236.

Kennedy JL, Robinson D, Christophel J, Borish L, Payne S. **Decision-making analysis for allergen immunotherapy versus nasal steroids in the treatment of nasal steroid-responsive allergic rhinitis.** Am J Rhinol Allergy. 2014 Jan-Feb;28(1):59-64. doi: 10.2500/ajra.2014.28.3998. PMID: 24717886; PMCID: PMC3899446.

Kim CK, Callaway Z, Park JS, Kwon E. **Efficacy of subcutaneous immunotherapy for patients with asthma and allergic rhinitis in Korea: effect on eosinophilic inflammation.** Asia Pac Allergy. 2021 Oct 25;11(4):e43. doi: 10.5415/apallergy.2021.11.e43. PMID: 34786373; PMCID: PMC8563102.

Kim DK, Rhee CS, Han DH, Won TB, Kim DY, Kim JW. **Treatment of allergic rhinitis is associated with improved attention performance in children: the Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids).** PLoS One. 2014 Oct 17;9(10):e109145. doi: 10.1371/journal.pone.0109145. PMID: 25330316; PMCID: PMC4201447.

Kojima Y, Tsuzuki K, Takebayashi H, Oka H, Sakagami M. **Therapeutic evaluation of outpatient submucosal inferior turbinate surgery for patients with severe allergic rhinitis.** Allergol Int. 2013 Dec;62(4):479-85. doi: 10.2332/allergolint.12-OA-0533. Epub 2013 Oct 25. PMID: 24153329.

KRCMOVÁ, Irena; NOVOSAD, Jakub. **Anaphylactic symptoms and anaphylactic shock.** Vnitr Lek, 2019, 65(2):149-156. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30909706/>. Acesso em: 21 abril 2024.

Kumar RS, Jain MK, Kushwaha JS, Patil S, Patil V, Ghatak S, Sanmukhani J, Mittal R. **Efficacy and Safety of Fluticasone Furoate and Oxymetazoline Nasal Spray: A Novel First Fixed Dose Combination for the Management of Allergic Rhinitis with Nasal Congestion.** J Asthma Allergy. 2022 Jun 10;15:783-792. doi: 10.2147/JAA.S357288. PMID: 35712651; PMCID: PMC9196668.

Lechien JR, Debie G, Mahillon V, Thill MP, Rodriguez A, Horoi M, Kampouridis S, Muls V, Saussez S. **A 10-Year Follow-Up of a Randomized Prospective Study of 2 Treatments for Chronic Rhinosinusitis Without Nasal Polyps and Investigation of the Impact of Gastroesophageal Reflux Disease in the Resistance to Treatment.** Ear Nose Throat J. 2021 Sep;100(5_suppl):569S-577S. doi: 10.1177/0145561319892460. Epub 2019 Dec 15. PMID: 31838920.

Lee JH, Kim SC, Choi H, Jung CG, Ban GY, Shin YS, Nahm DH, Park HS, Ye YM. **Subcutaneous Immunotherapy for Allergic Asthma in a Single Center of Korea: Efficacy, Safety, and Clinical Response Predictors.** J Korean Med Sci. 2017 Jul;32(7):1124-1130. doi: 10.3346/jkms.2017.32.7.1124. PMID: 28581269; PMCID: PMC5461316.

Li JH, Yang LH, Chen Y, Fan ZX. **Acupuncture as an add-on therapy to sublingual allergen-specific immunotherapy for patients with allergic rhinitis.** Medicine (Baltimore). 2019 Jan;98(1):e13945. doi: 10.1097/MD.00000000000013945. PMID: 30608427; PMCID: PMC6344116.

Lim JH, Kim JY, Han DH, Lee CH, Hong SN, Wee JH, Park SK, Rhee CS. **Sublingual immunotherapy (SLIT) for house dust mites does not prevent new allergen sensitization and bronchial hyper-responsiveness in allergic rhinitis children.** PLoS One. 2017 Aug 14;12(8):e0182295. doi: 10.1371/journal.pone.0182295. PMID: 28806766; PMCID: PMC5555666.

Liu LL, Gong Z, Tang L, Yan ZF. **A novel and alternative therapy for persistent allergic rhinitis via intranasal acupuncture: a randomized controlled trial.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2023 Jun;280(6):2773-2783. doi: 10.1007/s00405-022-07793-x. Epub 2023 Jan 9. PMID: 36617611; PMCID: PMC10175315.

Liu Y, Jiang P, Chen X, Zhang W, Shi J. **Efficacy and Safety of Rupatadine Fumarate Combined with Acupoint Application in Allergic Rhinitis Complicated with Diabetes.** Comput Intell Neurosci. 2022 Jun 14;2022:6935758. doi: 10.1155/2022/6935758. Retraction in: Comput Intell Neurosci. 2023 Dec 13;2023:9803914. doi: 10.1155/2023/9803914. PMID: 35747720; PMCID: PMC9213154.

Liu Y, Liu S, Lu SF, Zang GM. **Analysis of the efficacy of azelastine nasal spray combined with mussel mucin in the treatment of allergic rhinitis and the influence of peripheral blood CCL26 and CCR3 levels.** Eur Rev Med Pharmacol Sci. 2023 Oct;27(20):9738-9746. doi: 10.26355/eurrev_202310_34145. PMID: 37916337.

Lourenço EA, Caldeira EJ, Carvalho CA, Cunha MR, Carvalho MV, Passos SD. **Subcutaneous Immunotherapy Improves the Symptomatology of Allergic Rhinitis.** Int Arch Otorhinolaryngol. 2016 Jan;20(1):6-12. doi: 10.1055/s-0035-1564437. Epub 2015 Oct 7. PMID: 26722338; PMCID: PMC4688001.

LUIZ, Regis. **Farmacotécnica de Comprimidos Sublinguais: Um Guia para Farmacêuticos Magistrais**. Pharmaceutical Consultoria. 16 maio 2024. Disponível em: <https://pharmaceuticalconsultoria.com/farmacotecnica-de-comprimidos-sublinguais/#:~:text=Os%20comprimidos%20sublinguais%20s%C3%A3o%20medicamentos,de%20primeira%20passagem%20no%20f%C3%ADgado>. Acesso em: 27 out 2024.

Martin A, Lupfer C, Amen R. **Sodium Pyruvate Nasal Spray Reduces the Severity of Nasal Inflammation and Congestion in Patients with Allergic Rhinitis**. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2022 Dec;35(6):291-295. doi: 10.1089/jamp.2022.0025. Epub 2022 Aug 12. PMID: 35960504; PMCID: PMC9807276.

Martínez-Moragón E, Climent M, Chiner E, Fernández-Aracil C, Sánchez-Toril F, Lluich-Tortajada I. **Effectiveness and pharmaco-economic analysis of the treatment of severe asthma with omalizumab in clinical practice**. *Farm Hosp*. 2019 May 1;43(3):101-109. English. doi: 10.7399/fh.11167. PMID: 31072288.

Martins DT, Carlos K, Carvalho LB, Prado LB, Fransolin C, Atallah AN, Prado GFD. **A randomized clinical trial on inhaled ciclesonide for managing acute asthma in the emergency room**. *Sao Paulo Med J*. 2022 May-Jun;140(3):430-438. doi: 10.1590/1516-3180.2021.0542.R1.15092021. PMID: 35508008; PMCID: PMC9671241.

Masieri S, Cavaliere C, Begvarfaj E, Rosati D, Minni A. **Effects of omalizumab therapy on allergic rhinitis: a pilot study**. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2016 Dec;20(24):5249-5255. PMID: 28051241.

Maspero JF, Katelaris CH, Busse WW, Castro M, Corren J, Chipps BE, Peters AT, Pavord ID, Ford LB, Sher L, Rabe KF, Rice MS, Rowe P, Lu Y, Harel S, Jagerschmidt A, Khan AH, Kamat S, Pirozzi G, Amin N, Ruddy M, Graham NMH, Mannent LP, Teper A. **Dupilumab Efficacy in Uncontrolled, Moderate-to-Severe Asthma with Self-Reported Chronic Rhinosinusitis**. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Feb;8(2):527-539.e9. doi: 10.1016/j.jaip.2019.07.016. Epub 2019 Jul 24. PMID: 31351189.

MORAES, Sandra do L.; FERREIRA, Antonio W. **Diagnóstico Laboratorial das Principais Doenças Infecciosas e Autoimunes, 3ª edição**. Rio de Janeiro: Grupo GEN, 2013.

Mosbech H, Canonica GW, Backer V, de Blay F, Klimek L, Broge L, Ljørring C. **SQ house dust mite sublingually administered immunotherapy tablet (ALK) improves allergic rhinitis in patients with house dust mite allergic asthma and rhinitis symptoms.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015 Feb;114(2):134-40. doi: 10.1016/j.anai.2014.11.015. PMID: 25624131.

Mösgeles R, Koch AF, Raskopf E, Singh J, Shah-Hosseini K, Astvatsatourov A, Hauswald B, Yarin Y, Corazza F, Haazen L, Piroton S, Allekotte S, Zadoyan G, Legon T, Durham SR, Shamji MH. **Lolium perenne peptide immunotherapy is well tolerated and elicits a protective B-cell response in seasonal allergic rhinitis patients.** *Allergy.* 2018 Jun;73(6):1254-1262. doi: 10.1111/all.13392. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29322510; PMCID: PMC6032848.

Moura JCV, Moura ICG, Gaspar GR, Mendes GMS, Faria BAV, Jentzsch NS, do Carmo Friche Passos M, Kurdi A, Godman B, Almeida AM. **The use of probiotics as a supplementary therapy in the treatment of patients with asthma: a pilot study and implications.** *Clinics (Sao Paulo).* 2019;74:e950. doi: 10.6061/clinics/2019/e950. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31411278; PMCID: PMC6683305.

Nasr WF, Sorour SS, El Bahrawy AT, Boghdadi GS, El Shahaway AA. **The Role of the Level of Interleukin-33 in the Therapeutic Outcomes of Immunotherapy in Patients with Allergic Rhinitis.** *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2018 Apr;22(2):152-156. doi: 10.1055/s-0037-1605596. Epub 2017 Aug 28. PMID: 29619104; PMCID: PMC5882380.

Ng CC, Romaikin D, Steacy LM, Stevens DA, Walker TJ, Adams DE, Ellis AK. **Comparative nasal airflow with loratadine-pseudoephedrine and fluticasone nasal spray for allergic rhinitis.** *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021 Sep;127(3):342-348.e2. doi: 10.1016/j.anai.2021.05.001. Epub 2021 May 14. PMID: 34000435.

NICOLETTI, Brianna. **Imunoterapia: opção eficaz para tratamento de alergias.** *Alergia e Imunologia – Clínica Médica, São Paulo*, jul. 2023. Disponível em: <https://briannanicoletti.com.br/imunoterapia-opcao-eficaz-para-tratamentode-alergias/>. Acesso em: 04 jan. 2024.

Novakova SM, Staevska MT, Novakova PI, Yoncheva MD, Bratoycheva MS, Musurlieva NM, Tzekov VD, Nicolov DG. **Quality of life improvement after a three-year course of sublingual immunotherapy in patients with house dust mite and grass pollen induced allergic rhinitis: results from real-life.** *Health Qual Life*

Outcomes. 2017 Sep 29;15(1):189. doi: 10.1186/s12955-017-0764-z. PMID: 28962623; PMCID: PMC5622572.

Nucala. [**Modelo de texto de bula – Paciente**]. Reino Unido: Glaxo Operations UK Ltd. Farm. Resp.: Monique Lellis de Freitas. ANVISA 2020. Disponível em: https://www.4bio.com.br/wp-content/uploads/2021/05/nucala_sc.pdf. Acesso em: 23 out 2024.

Numata T, Nakayama K, Utsumi H, Kobayashi K, Yanagisawa H, Hashimoto M, Minagawa S, Ishikawa T, Hara H, Araya J, Kuwano K. **Efficacy of mepolizumab for patients with severe asthma and eosinophilic chronic rhinosinusitis**. BMC Pulm Med. 2019 Oct 12;19(1):176. doi: 10.1186/s12890-019-0952-1. PMID: 31606052; PMCID: PMC6790020.

Okamoto Y, Fujieda S, Okano M, Hida H, Kakudo S, Masuyama K. **Efficacy of house dust mite sublingual tablet in the treatment of allergic rhinoconjunctivitis: A randomized trial in a pediatric population**. Pediatr Allergy Immunol. 2019 Feb;30(1):66-73. doi: 10.1111/pai.12984. Epub 2018 Nov 25. PMID: 30281866; PMCID: PMC7379546.

Okubo K, Okamasa A, Honma G, Komatsubara M. **Efficacy and safety of fluticasone furoate nasal spray in Japanese children with perennial allergic rhinitis: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial**. Allergol Int. 2014 Dec;63(4):543-51. doi: 10.2332/allergolint.14-OA-0688. Epub 2014 Jul 25. PMID: 25056227.

Okubo K, Suzuki T, Tanaka A, Aoki H. **Long-term safety and efficacy of rupatadine in Japanese patients with perennial allergic rhinitis: a 52-week open-label clinical trial**. J Drug Assess. 2019 Jun 5;8(1):104-114. doi: 10.1080/21556660.2019.1614005. PMID: 31231589; PMCID: PMC6567265.

Orb Q, Mace JC, DeConde AS, Steele TO, Cox ST, Smith TL, Alt JA. **Patients electing medical vs surgical treatment: emotional domain of the Rhinosinusitis Disability Index associates with treatment selection**. Int Forum Allergy Rhinol. 2016 Mar;6(3):315-21. doi: 10.1002/alr.21656. Epub 2015 Nov 4. PMID: 26536520; PMCID: PMC4783215.

ORTEGA, Victor E.; IZQUIERDO, Manuel. **Medicamentos para prevenir e tratar a asma**. Manual MSD, 2023. Disponível em: <https://www.msmanuals.com/pt/casa/dist%C3%BArbios-pulmonares-e-das-vias->

respirat%C3%B3rias/asma/medicamentos-para-prevenir-e-tratar-a-asma. Acesso em: 28 out 2024.

Padró C, Gutiérrez D, Moreno F, Parra A, Rial MJ, Leonart R, Torán-Barona C, Justicia JL, Roger A. **Effectiveness and safety of a microcrystalline tyrosine-adjuvanted *Dermatophagoides pteronyssinus* allergoid immunotherapy in adult patients with allergic asthma and rhinitis: A real-life prospective observational study.** *Immun Inflamm Dis.* 2022 May;10(5):e585. doi: 10.1002/iid3.585. PMID: 35478444; PMCID: PMC9017636.

Pagliuca G, Clemenzi V, Martellucci S, Gazia F, Santarsiero S, Farina L, Stolfi A, Gallo A. **Glycyrrhizin and Mannitol Nasal Therapy: Cytological and Clinical Outcomes in Chronic Rhinitis.** *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2023 Mar 3;27(4):e586-e592. doi: 10.1055/s-0042-1758219. PMID: 37876682; PMCID: PMC10593527.

Paoletti G, Casini M, Malvezzi L, Pirola F, Russo E, Nappi E, Muci GQ, Montagna C, Messina MR, Ferri S, Racca F, Lamacchia D, Cataldo G, Puggioni F, De Virgilio A, Ferreli F, Mercante G, Spriano G, Canonica GW, Heffler E. **Very Rapid Improvement in Extended Nitric Oxide Parameters Is Associated With Clinical and Functional Improvement in Patients With Chronic Rhinosinusitis With Nasal Polyps Treated With Dupilumab.** *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023 Dec;33(6):457-463. doi: 10.18176/jiaci.0851. Epub 2022 Sep 1. PMID: 38095494.

Papadakis CE, Chimona TS, Chaidas K, Ladas A, Zisoglou M, Proimos EK. **Effect of oral steroids on olfactory function in chronic rhinosinusitis with nasal polyps.** *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2021 Oct;138(5):343-348. doi: 10.1016/j.anorl.2020.06.028. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33676882.

Passalacqua; *et al.* **MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation.** *Allergy*, Volume 70, Issue 11 p. 1372-1392, July 2015. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/all.12686#>. Acesso em: 24 out 2024.

Pelaia C, Benfante A, Busceti MT, Caiaffa MF, Campisi R, Carpagnano GE, Crimi N, D'Amato M, Foschino Barbaro MP, Maglio A, Minenna E, Nolasco S, Paglino G, Papia F, Pelaia G, Portacci A, Ricciardi L, Scichilone N, Scioscia G, Triggiani M, Valenti G, Vatrella A, Crimi C. **Real-life effects of dupilumab in patients with severe type 2 asthma, according to atopic trait and presence of chronic rhinosinusitis with nasal polyps.** *Front Immunol.* 2023 Mar 30;14:1121237. doi: 10.3389/fimmu.2023.1121237. PMID: 37063895; PMCID: PMC10098307.

Peters AT, Soler ZM, Kern RC, Heffler E, Maspero JF, Crampette L, Fujieda S, Lane AP, Zhang H, Nash S, Khan AH, Siddiqui S, Jacob-Nara JA, Rowe P, Deniz Y. **Improvement in patient-reported "taste" and association with smell in dupilumab-treated patients with severe chronic rhinosinusitis with nasal polyps from the SINUS-24 and SINUS-52 trials.** Clin Exp Allergy. 2022 Sep;52(9):1105-1109. doi: 10.1111/cea.14194. Epub 2022 Jul 12. PMID: 35775319; PMCID: PMC9545952.

Pothirat C, Chaiwong W. **A Real-World Effectiveness of Subcutaneous Immunotherapy on the Cost of Medication, Allergic Rhinitis, and Asthma Exacerbations, as well as Upper Respiratory Tract Infection in Subjects with Allergic Rhinitis with or without Asthma: A Retrospective Pilot Study.** Medicina (Kaunas). 2021 Nov 11;57(11):1229. doi: 10.3390/medicina57111229. PMID: 34833447; PMCID: PMC8619032.

PRADO, Mônica Simon; ROCHA, Sara de Brito; ANDRADE, Luis Eduardo Coelho. **Imunogenicidade dos fármacos imunobiológicos.** Revista Paulista de Reumatologia, vol 15, n. 3 - jul./set. 2016. Disponível em: <https://www.reumatologiasp.com.br/artigos/imunogenicidade-dos-farmacos-imunobiologicos/#:~:text=O%20conceito%20de%20medicamento%20imunobiol%C3%B3gico,citocinas%20pr%C3%B3%20Dinflamat%C3%B3rias%20>. Acesso em: 22 out 2024.

Prenner BM, Amar NJ, Hampel FC Jr, Caracta CF, Wu W. **Efficacy and safety of GSP301 nasal spray in children aged 6 to 11 years with seasonal allergic rhinitis.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2022 Nov;129(5):618-626.e2. doi: 10.1016/j.anai.2022.07.029. Epub 2022 Aug 1. PMID: 35926824.

Price D, Shah S, Bhatia S, Bachert C, Berger W, Bousquet J, Carr W, Hellings P, Munzel U, Scadding G, Lieberman P. **A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis.** J Investig Allergol Clin Immunol. 2013;23(7):495-503. PMID: 24654314.

Qiu Q, Xu M, Lu C, Chen J, Chen S, Kong W, Han H. **Safety and efficacy of rush allergen-specific immunotherapy in Chinese allergic rhinitis patients.** Int J Immunopathol Pharmacol. 2016 Dec;29(4):720-725. doi: 10.1177/0394632016659301. Epub 2016 Aug 10. PMID: 27510816; PMCID: PMC5806822.

Rabelo LM, Stival RSM, Drevenowski D, Serafini J, Leão GL, Ferreira MFRQ, Costa FM. **Clinical evolution of a severe asthmatics group in the use of immunobiological therapy in a Brazilian Public Hospital.** Rev Assoc Med Bras (1992). 2021 Jul;67(7):931-936. doi: 10.1590/1806-9282.20210088. PMID: 34817502.

Randall JR, Leigh R, Crumley ET, *et al.*; Autores. **A eficácia e segurança de medicamentos biológicos para tratar asma grave: revisão rápida** [Internet]. Ottawa (ON): Agência Canadense de Medicamentos e Tecnologias em Saúde; 2024 maio. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK604836/>

Rezaeian A, Kargoshaei A, Rastegar Z. **A Comparison of Beclomethasone Aqueous Spray and Aerosol Delivery System in Nasal Polyps: A Randomized Control Trial.** Adv Biomed Res. 2021 Dec 25;10:51. doi: 10.4103/abr.abr_30_20. PMID: 35127578; PMCID: PMC8781911.

RIBEIRO, Helem F.; VAZ, Lisiane S.; ZANELATTO, Carla; *et al.* **Imunologia clínica.** Porto Alegre: Grupo A, 2019.

Rodrigues A. S.; Sobrinho L. A.; Ferreira B. D.; Mota S. M.; Cardoso C.; Rahal M. R.; Melchiori B. R.; Rossi A. L. de L.; Moreira L. S.; Miura F. K. **Abordagem geral da asma: uma revisão narrativa.** Revista Eletrônica Acervo Médico, v. 1, n. 2, p. e9129, 5 nov. 2021.

Roger A, Malet A, Moreno V, Parra A, Gutiérrez D, Leonart R, Moreno F, Valero A, Navarro B, Hinojosa B, Justicia JL. **Real-life effect of a microcrystalline tyrosine adjuvanted mite immunotherapy in patients with allergic rhinitis.** Immunotherapy. 2020 Jan;12(1):53-62. doi: 10.2217/imt-2019-0205. Epub 2020 Jan 8. PMID: 31910695.

ROSA, Tamine Jandrey da. **Imunoterapia específica para o tratamento de alergias respiratórias: uma revisão sobre seu uso.** Revista RBAC, abril 2016. Disponível em: <https://www.rbac.org.br/artigos/imunoterapia-especifica-para-o-tratamento-de-alergias-respiratorias-uma-revisao-sobre-seu-uso/>. Acesso em: 24 out 2024.

Ruggeri M, Oradei M, Frati F, Puccinelli P, Romao C, Dell'Albani I, Incorvaia C, Cicchetti A. **Economic evaluation of 5-grass pollen tablets versus placebo in the treatment of allergic rhinitis in adults.** Clin Drug Investig. 2013 May;33(5):343-9. doi: 10.1007/s40261-013-0067-z. PMID: 23532801; PMCID: PMC3634979.

Saenza De San Pedro B, Mur MP, Valverde L, Gonzalo Garijo MA, Hernandez M, Madariaga B, Asturias JA, Begona L, Martinez A, Gomez Fernandez M. **Clinical**

assessment of tolerability, immunological and cutaneous reactivity effects of an abbreviated schedule with Olea europaeana extract of subcutaneous immunotherapy. Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2020 Sep;52(5):210-219. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.124. Epub 2020 Sep 7. PMID: 31789492.

Sánchez G, Castro C. **Prescription Profile and Clinical Outcomes in Patients with Allergic Rhinitis Treated with Oral Antihistamines or Nasal Corticosteroids.** Int Arch Otorhinolaryngol. 2019 Jul;23(3):e325-e330. doi: 10.1055/s-0039-1688968. Epub 2019 May 28. PMID: 31360254; PMCID: PMC6660288.

Sansila K, Eiamprapai P, Sawangjit R. **Effects of self-prepared hypertonic nasal saline irrigation in allergic rhinitis: A randomized controlled trial.** Asian Pac J Allergy Immunol. 2020 Sep;38(3):200-207. doi: 10.12932/AP-090618-0331. PMID: 30525740.

Santomasi C, Buonamico E, Dragonieri S, Iannuzzi L, Portacci A, Quaranta N, Carpagnano GE. **Effects of benralizumab in a population of patients affected by severe eosinophilic asthma and chronic rhinosinusitis with nasal polyps: a real life study.** Acta Biomed. 2023 Feb 13;94(1):e2023028. doi: 10.23750/abm.v94i1.13474. PMID: 36786266; PMCID: PMC9987478.

Scadding G, Price D, El-Shanawany T, Ahmed S, Ray J, Sargur R, Kumar N. **Multicentre, non-interventional study to assess the profile of patients with uncontrolled rhinitis prescribed a novel formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate in a single spray in routine clinical practice in the UK.** BMJ Open. 2017 Apr 24;7(4):e014777. doi: 10.1136/bmjopen-2016-014777. PMID: 28442578; PMCID: PMC5775468.

Scadding GW, Eifan AO, Lao-Araya M, Penagos M, Poon SY, Steveling E, Yan R, Switzer A, Phippard D, Togias A, Shamji MH, Durham SR. **Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge.** Allergy. 2015 Jun;70(6):689-96. doi: 10.1111/all.12608. Epub 2015 Apr 6. Erratum in: Allergy. 2015 Aug;70(8):1033. doi: 10.1111/all.12659. PMID: 25773990; PMCID: PMC4826905.

Schaefer M, Zimmermann K, Enck P. **A randomized controlled trial of effects of open-label placebo compared to double-blind placebo and treatment-as-usual on symptoms of allergic rhinitis.** Sci Rep. 2023 May 24;13(1):8372. doi: 10.1038/s41598-023-34790-9. PMID: 37225724; PMCID: PMC10206347.

Scott JR, Krishnan R, Rotenberg BW, Sowerby LJ. **The effectiveness of topical colloidal silver in recalcitrant chronic rhinosinusitis: a randomized crossover control trial.** J Otolaryngol Head Neck Surg. 2017 Nov 25;46(1):64. doi: 10.1186/s40463-017-0241-z. PMID: 29178954; PMCID: PMC5702207.

Shen C, Chen F, Wang H, Zhang X, Li G, Wen Z. **Individualized treatment for allergic rhinitis based on key nasal clinical manifestations combined with histamine and leukotriene D4 levels.** Braz J Otorhinolaryngol. 2020 Jan-Feb;86(1):63-73. doi: 10.1016/j.bjorl.2018.09.007. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30467056; PMCID: PMC9422539.

SILVA, Eduardo Costa de Freitas. **Imunoterapia específica em alergia respiratória.** Revista do Hospital Universitário Pedro Ernesto, Rio de Janeiro,

SILVA, Lucienir M; ROSELINO, Ana Maria F. **Reações de hipersensibilidade a drogas (farmacodermia).** Revista Medicina,36: 460-471, abr./dez. 2003.

Skröder C, Hellkvist L, Dahl Å, Westin U, Bjermer L, Karlsson A, Cardell LO. **Limited beneficial effects of systemic steroids when added to standard of care treatment of seasonal allergic rhinitis.** Sci Rep. 2023 Nov 10;13(1):19649. doi: 10.1038/s41598-023-46869-4. PMID: 37950032; PMCID: PMC10638382.

Soyyığıt S, Aydın Ö, Seçil D, Doğan C, Gökmen D, Sin BA, Mısırlıgil Z, Mungan VD. **Pre-seasonal immunotherapy is effective in both monosensitized and polysensitized patients with allergic rhinitis.** Eur Ann Allergy Clin Immunol. 2023 May;55(3):122-130. doi: 10.23822/EurAnnACI.1764-1489.252. Epub 2022 Apr 22. PMID: 35448936.

Staudacher AG, Peters AT, Carter RG, Welch KC, Stevens WW. **Decreased nasal polyp eosinophils but increased mast cells in a patient with aspirin-exacerbated respiratory disease treated with reslizumab.** Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Oct;125(4):490-493.e2. doi: 10.1016/j.anai.2020.06.043. Epub 2020 Jul 4. PMID: 32629015; PMCID: PMC7529928.

Stoelzel K, Bothe G, Chong PW, Lenarz M. **Safety and efficacy of Nasya/Prevalin in reducing symptoms of allergic rhinitis.** Clin Respir J. 2014 Oct;8(4):382-90. doi: 10.1111/crj.12080. Epub 2013 Dec 23. PMID: 24279907; PMCID: PMC4235399.

Su Q, Ren N, Feng M, Zeng X, Dong Y, Xian M, Shi X, Luo T, Liu G, Li J. **Specific immunoglobulin G4 correlates with Th2 cytokine reduction in patients**

with allergic asthma treated by Dermatophagoides pteronyssinus subcutaneous immunotherapy. World Allergy Organ J. 2023 Jan 26;16(1):100715. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100715. PMID: 36820309; PMCID: PMC9937843.

Sun W, Pan L, Yu Q, Sun Y, Zeng X, Bai X, Li M. **The skin prick test response after allergen immunotherapy in different levels of tlgE children with mite sensitive Asthma/Rhinitis in South China.** Hum Vaccin Immunother. 2018;14(10):2510-2515. doi: 10.1080/21645515.2018.1482171. Epub 2018 Aug 17. PMID: 30047819; PMCID: PMC6284492.

SUR, Denise KC; PLESA, Monica L. **Tratamento da rinite alérgica.** Médico da Família Am. 2015;92(11):985-992. Disponível em: <https://www.aafp.org/pubs/afp/issues/2015/1201/p985.html#afp20151201p985-b43>. Acesso em: 28 out 2024.

Tait S, Kallogjeri D, Suko J, Kukuljan S, Schneider J, Piccirillo JF. **Effect of Budesonide Added to Large-Volume, Low-pressure Saline Sinus Irrigation for Chronic Rhinosinusitis: A Randomized Clinical Trial.** JAMA Otolaryngol Head Neck Surg. 2018 Jul 1;144(7):605-612. doi: 10.1001/jamaoto.2018.0667. PMID: 29879268; PMCID: PMC6145785.

Thongngarm T, Assanasen P, Pradubpongsa P, Tantilipikorn P. **The effectiveness of oxymetazoline plus intranasal steroid in the treatment of chronic rhinitis: A randomised controlled trial.** Asian Pac J Allergy Immunol. 2016 Mar;34(1):30-7. doi: 10.12932/AP0649.34.1.2016. PMID: 26994623.

Trimarchi M, Vinciguerra A, Rampi A, Tanzini U, Nonis A, Yacoub MR, Bussi M. **A prospective study on the efficacy of dupilumab in chronic rhinosinusitis with type 2 inflammation.** Acta Otorhinolaryngol Ital. 2022 Dec;42(6):538-544. doi: 10.14639/0392-100X-N2156. PMID: 36654520; PMCID: PMC9853107.

Valovirta E, Petersen TH, Piotrowska T, Laursen MK, Andersen JS, Sørensen HF, Klink R; GAP investigators. **Results from the 5-year SQ grass sublingual immunotherapy tablet asthma prevention (GAP) trial in children with grass pollen allergy.** J Allergy Clin Immunol. 2018 Feb;141(2):529-538.e13. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.014. Epub 2017 Jul 6. PMID: 28689794.

van der Lans RJL, Fokkens WJ, Adriaensen GFJPM, Hoven DR, Drubbel JJ, Reitsma S. **Real-life observational cohort verifies high efficacy of dupilumab for chronic rhinosinusitis with nasal polyps.** Allergy. 2022 Feb;77(2):670-674. doi: 10.1111/all.15134. Epub 2021 Oct 18. PMID: 34626497; PMCID: PMC9298295.

van Weissenbruch R, Klimek L, Gálffy G, Emmeluth M, Koltun A, Kopietz F, Nguyen DT, Kuhl HC, Pohl W, Scadding GK, Price D, Mullol J. **MP-AzeFlu Improves the Quality-of-Life of Patients with Allergic Rhinitis.** J Asthma Allergy. 2020 Dec 2;13:633-645. doi: 10.2147/JAA.S277734. PMID: 33293835; PMCID: PMC7719305.

Vieira-Hernández A, Capriles-Hulett A, Sánchez-Borges M, Fabiano F, Albarrán-Barrios C. **Inmunoterapia intradérmica con alérgenos de ácaros a bajas dosis en pacientes con rinitis alérgica: un estudio conceptual [Intradermal immunotherapy with low-dose house dust mite allergens in patients with allergic rhinitis: A proof-of-concept study].** Rev Alerg Mex. 2018 Jan-Mar;65(1):41-51. Spanish. doi: 10.29262/ram.v65i1.322. PMID: 29723940.

Vilanova, Manuel. **Vacinas e imunidade.** Revista de Ciência Elementar, v.8, nº2, jun.2020. Disponível em: <https://rce.casadasciencias.org/rceapp/art/2020/021/>. Acesso em: 04 jan. 2024.

Wandalsen GF, Miranda C, Ensina LF, Sano F, Amazonas RB, Silva JMD, Solé D. **Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial.** Braz J Otorhinolaryngol. 2017 Nov-Dec;83(6):633-639. doi: 10.1016/j.bjorl.2016.08.009. Epub 2016 Sep 13. PMID: 27670203; PMCID: PMC9449020.

Wang C, Lou H, Wang X, Wang Y, Fan E, Li Y, Wang H, Bachert C, Zhang L. **Effect of budesonide transnasal nebulization in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis with nasal polyps.** J Allergy Clin Immunol. 2015 Apr;135(4):922-929.e6. doi: 10.1016/j.jaci.2014.10.018. Epub 2014 Dec 4. PMID: 25483598.

Werkhäuser N, Bilstein A, Mahlstedt K, Sonnemann U. **Observational study investigating Ectoin® Rhinitis Nasal Spray as natural treatment option of acute rhinosinusitis compared to treatment with Xylometazoline.** Eur Arch Otorhinolaryngol. 2022 Mar;279(3):1371-1381. doi: 10.1007/s00405-021-06916-0. Epub 2021 Jun 4. PMID: 34089097; PMCID: PMC8897346.

Woehlk C, Ramu S, Sverrild A, Nieto-Fontarigo JJ, Vázquez-Mera S, Cerps S, Pulga A, Andreasson LM, Eriksen LL, Dyhre-Petersen N, Menzel M, Klein DK, Hansen S, Uller L, Porsbjerg C. **Allergen Immunotherapy Enhances Airway Epithelial Antiviral Immunity in Patients with Allergic Asthma (VITAL Study): A Double-Blind Randomized Controlled Trial.** Am J Respir Crit Care Med. 2023 May

1;207(9):1161-1170. doi: 10.1164/rccm.202209-1708OC. PMID: 36701676; PMCID: PMC10161758.

Wollenberg A, Barbarot S, Bieber T, Christen-Zaech S, Deleuran M, Fink-Wagner A, Gieler U, Girolomoni G, Lau S, Muraro A, Czarnecka-Operacz M, Schäfer T, Schmid-Grendelmeier P, Simon D, Szalai Z, Szepietowski JC, Taïeb A, Torrelo A, Werfel T, Ring J. **Consensus-based European guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) in adults and children: part I.** *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2018 May; 32(5):657-682.

Yang L, Yang Y, Xu Q, Zhang W, Jiang Q, Li W, Wang Y, Ma D, Lin X, Sun B, Zhu R. **Specific IgE and IgG4 Profiles of House Dust Mite Components in Allergen-Specific Immunotherapy.** *Front Immunol.* 2022 Feb 7;12:786738. doi: 10.3389/fimmu.2021.786738. PMID: 35197963; PMCID: PMC8858833.

Yin GQ, Jiang WH, Wu PQ, He CH, Chen RS, Deng L. **Clinical evaluation of sublingual administration of dust mite drops in the treatment of allergic asthma and allergic rhinitis of children.** *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2016 Oct;20(20):4348-4353. PMID: 27831636.

Yu J, Zhong N, Luo Q, Liu Y, Yi H, Ye J, Zhang J. **Early Efficacy Analysis of Cluster and Conventional Immunotherapy in Patients With Allergic Rhinitis.** *Ear Nose Throat J.* 2021 Jun;100(5):378-385. doi: 10.1177/0145561319863370. Epub 2019 Sep 23. PMID: 31547713.

Zhang J, Cheng H, Luo Y, Kan D, Wang Y. **Effect of Loratadine Tablets in Combination with Other Drugs on Nasal Physiological Function and T Lymphocyte Subsets in Patients with Allergic Rhinitis.** *Comput Intell Neurosci.* 2022 Aug 21;2022:3990427. doi: 10.1155/2022/3990427. PMID: 36045965; PMCID: PMC9420603.

Zhang Y, Xi L, Gao Y, Huang Y, Cao F, Xiong W, Wang C, Zhang L. **Omalizumab is effective in the preseasonal treatment of seasonal allergic rhinitis.** *Clin Transl Allergy.* 2022 Jan 4;12(1):e12094. doi: 10.1002/ctt2.12094. PMID: 35024137; PMCID: PMC8727318.

Zieglmayer P, Schmutz R, Lemell P, Unger-Manhart N, Nakowitsch S, Goessl A, Savli M, Zieglmayer R, Prieschl-Grassauer E. **Fast effectiveness of a solubilized low-dose budesonide nasal spray in allergic rhinitis.** *Clin Exp Allergy.* 2020 Sep;50(9):1065-1077. doi: 10.1111/cea.13691. Epub 2020 Jul 7. PMID: 32569395; PMCID: PMC7540702.

7. APÊNDICE 1

Abaixo, apresenta-se a tabela completa com todos os resultados obtidos neste trabalho. Considerando a extensão dos dados encontrados, a tabela exibida na seção de resultados e discussão é uma versão resumida desta, disponível para consulta.

Observação: para acessá-la, basta clicar duas vezes sobre o arquivo.



Tabela de resultados TCC.xlsx

Se o acesso direto não for possível, clique no link abaixo para ser direcionado à pasta correspondente no Google Drive:

<https://drive.google.com/drive/folders/1VrQ3oFmmqNnJ8agggxiJqfm5egbQoG>

RP