
ARTIGO ORIGINAL

FUNÇÃO OLFATIVA E QUALIDADE DE VIDA EM PACIENTES COM RINITE ALÉRGICA SUBMETIDOS À IMUNOTERAPIA: REVISÃO NARRATIVA**OLFACTORY FUNCTION AND QUALITY OF LIFE IN PATIENTS WITH ALLERGIC RHINITIS UNDERGOING IMMUNOTHERAPY: A NARRATIVE REVIEW**Nicolas Cunha Chastanet ¹Jane da Silva ²DOI: <https://doi.org/10.63845/e9vh6e46>**RESUMO**

A disfunção olfativa é um aspecto frequentemente negligenciado da rinite alérgica, apesar de diversos estudos demonstrarem prevalência relativamente alta e impacto significativo na qualidade de vida dos pacientes afetados. Os conhecimentos atuais apontam que a fisiopatologia da perda olfativa na rinite alérgica envolve componentes tanto obstrutivos quanto inflamatórios. Além disso, atualmente, a imunoterapia é considerada o único tratamento modificador do curso da doença. No entanto, há poucas informações na literatura sobre como o tratamento poderia impactar a função olfativa. Com base nisso, o objetivo desta revisão narrativa foi investigar o impacto da imunoterapia para rinite alérgica na disfunção olfativa e na qualidade de vida. Após extensa busca na literatura, foram identificados sete artigos relevantes. Em todos os estudos analisados que avaliaram a olfação antes e após o tratamento, observou-se melhora estatisticamente significativa em algum grau. Alguns estudos também demonstraram melhora importante na qualidade de vida. No entanto, foram encontradas algumas limitações, como grande variedade de metodologias de estudo, alérgenos, métodos de imunoterapia, e métodos de avaliação da função olfativa utilizados, entre outros. Além disso, alguns estudos apresentavam amostras reduzidas, e o número de artigos encontrados foi também limitado. Portanto, a imunoterapia mostra-se promissora para melhora da função olfativa e qualidade de vida em pacientes com rinite alérgica, porém são necessários estudos com maior amostragem, presença de grupos placebo, métodos padronizados de avaliação da função olfativa e maior tempo de seguimento.

Descritores: Rinite alérgica, Imunoterapia, Olfato, Qualidade de vida.

ABSTRACT

Olfactory dysfunction is a frequently overlooked aspect of allergic rhinitis, despite numerous studies demonstrating its relatively high prevalence and significant impact on the quality of life of affected patients. Current evidence suggests that the pathophysiology of olfactory loss in allergic rhinitis involves

¹ Doutora em Medicina. Médica, especialista em Alergia e Imunologia; Professora do Departamento de Clínica Médica da Universidade Federal de Santa Catarina; Gerente de Ensino e Pesquisa do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – HU-UFSC/EBSERH.

² Departamento de Clínica Médica, Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Serviço de Alergia e Imunologia Clínica do Hospital Universitário Polydoro Ernani de São Thiago – HU-UFSC/EBSERH, Florianópolis – SC – Brasil.

both obstructive and inflammatory mechanisms. Furthermore, allergen immunotherapy is currently regarded as the only disease-modifying treatment for allergic rhinitis. However, there is limited evidence in the literature regarding its potential impact on olfactory function. Therefore, the aim of this narrative review was to investigate the effects of allergen immunotherapy for allergic rhinitis on olfactory dysfunction and quality of life. Following an extensive literature search, seven relevant studies were identified. Across all studies that assessed olfaction before and after treatment, a statistically significant improvement was observed to some extent. Several studies also demonstrated meaningful improvements in quality of life. Nevertheless, a number of limitations were identified, including substantial heterogeneity in study methodologies, allergens evaluated, immunotherapy modalities, and methods used to assess olfactory function, among other factors. In addition, some studies had small sample sizes, and the overall number of available studies was limited. Therefore, allergen immunotherapy appears to be a promising intervention for improving olfactory function and quality of life in patients with allergic rhinitis; however, further studies with larger sample sizes, placebo-controlled groups, standardized methods for assessing olfactory function, and longer follow-up periods are warranted.

Keywords: Allergic rhinitis, Immunotherapy, Olfaction, Quality of life.

INTRODUÇÃO

O olfato é um sentido cuja importância é muitas vezes subestimada, sendo que relativamente poucos estudos existem na literatura investigando a relação entre a perda de olfato e a rinite alérgica, e o impacto das diferentes modalidades de tratamento na evolução dessa condição. Entre os tipos de tratamento, atualmente, a imunoterapia específica para alérgenos é o único modificador do curso da doença.

Portanto, esse estudo almeja investigar dois questionamentos: Existe relação entre o tratamento com imunoterapia para rinite alérgica e a função olfativa? Como isso influi na qualidade de vida dos pacientes?

O olfato e sua importância

A função geral do olfato é nos alertar contra perigos (fumaça, alimentos estragados, produtos químicos, vazamentos de gás) e nos guiar para itens com conotações positivas (como alimentos nutritivos), sendo que a interpretação é feita em grande parte de acordo com a experiência pessoal do indivíduo, segundo uma revisão.¹ A falha de identificar fogo ou fumaça foi descrita como o principal risco associado a disfunções olfativas por 38 a 45% dos pacientes. Ademais, foi relatada preocupação com a higiene pessoal, uma vez que os indivíduos não conseguiam perceber seu próprio odor. Alguns estudos citados por essa revisão também encontraram prejuízo na vida sexual e na vida profissional.¹

Além disso, em caso de alterações olfativas, nota-se prejuízo importante, por exemplo, na alimentação: Parvin *et al.*² descreveram relação entre as disfunções olfativas e a redução do apetite, mais acentuada em disfunções de curto prazo. A depender do estudo e do tipo de disfunção, também foi encontrada maior dificuldade para cozinhar, redução da ingesta alimentar, menor aderência a guidelines de dieta e menor prazer ao se alimentar.²

A relação entre as disfunções olfativas e a depressão foi apresentada em dois estudos recentes:

um estudo indicou que essa relação pode derivar tanto da perda da qualidade de vida decorrente da perda de função olfativa quanto da sobreposição de áreas do cérebro da via límbica com a via olfativa.³ Já um estudo longitudinal, feito com métodos validados de avaliação da função olfativa (Sniffin' Sticks), demonstrou que adultos mais velhos com disfunção olfativa tiveram maior chance de desenvolvimento de depressão 5 a 10 anos após, mesmo após correção dos dados tendo em vista outros fatores de risco como tabagismo, etilismo e outras comorbidades.⁴

O olfato é também importante na formação de memórias afetivas. Em um estudo, a população estudada, composta por adultos com transtorno depressivo maior, evocou mais memórias autobiográficas quando exposta a cheiros do que a palavras.⁵

Fisiologia e anatomia do olfato

O epitélio olfatório é composto por células basais, células de sustentação, neurônios receptores olfativos e células microvilares. Os neurônios são bipolares e atuam como quimiorreceptores à distância, sendo responsáveis por detectar moléculas odoríferas. O epitélio fica recoberto por uma fina camada de muco, produzido pelas glândulas de Bowman, localizadas na lâmina própria. As glândulas secretam um fluido seroso rico em glicoproteínas, que aquece, umedece e retém o ar, auxiliando na dissolução de partículas odoríferas gasosas.⁷

As partículas odoríferas podem chegar aos neurônios receptores tanto entrando pelo vestíbulo nasal e acompanhando o fluxo de ar, quanto serem transportadas de forma retrógrada a partir da cavidade oral e orofaringe, alcançando a cavidade nasal por meio da nasofaringe.⁸

Uma vez em contato com a mucosa olfativa, as moléculas se dissolvem no muco e ligam-se a receptores proteicos localizados nos cílios dos neurônios, promovendo sua despolarização e geração de potenciais de ação.⁸

Os axônios desses neurônios então atravessam a placa cribriforme e se unem, formando pequenos fascículos que compõem o nervo olfatório. O sinal é transmitido através desse nervo até os bulbos olfatórios, que ficam localizados logo acima da placa cribriforme, um em cada hemisfério cerebral. Na camada glomerular dos bulbos olfatórios, os axônios dos neurônios olfatórios sensitivos se dividem e fazem sinapse com neurônios olfatórios secundários, as células mitrales, "tufted" e periglomerulares.⁹

A via de transmissão do olfato continua então com o trato olfativo, formado pelos axônios de neurônios do bulbo olfatório, que se origina na margem posterior do bulbo. Diferentemente de outros sentidos, os estímulos sensoriais olfatórios são transmitidos diretamente ao córtex, sem passar pelo tálamo. Assim, o córtex olfatório primário, formado pelo núcleo olfatório anterior, córtex piriforme, córtex entorrinal e tubérculo olfatório recebe informações do bulbo olfatório.¹⁰ Finalmente, o córtex olfatório secundário, ou córtex orbitofrontal, é responsável por integrar informações do paladar e do olfato para formar o sabor, em conjunto com informações visuais.⁸

A rinite alérgica e a função olfativa

A prevalência da rinite alérgica apresenta grande variação geográfica, e estimá-la é difícil devido à disparidade nas suas definições. Uma revisão encontrou uma prevalência mundial mediana de 29,4% para rinite não especificada, 18,1% para rinite alérgica e 12,0% para rinite não alérgica, mas destacou que a prevalência variava drasticamente de acordo com cada estudo revisado, comentando por exemplo que há grande diferença dependendo se a rinite foi definida com base no diagnóstico médico ou nos sintomas relatados, o que sugere que muitos pacientes portadores de rinite alérgica não procuram atenção médica.¹¹

A rinite alérgica é uma doença caracterizada por um processo inflamatório mediado por IgE após a exposição da mucosa nasal de um indivíduo sensibilizado a um ou mais alérgenos, como pólen, ácaros, entre outros. A resposta alérgica é dividida em fase precoce e tardia, sendo que a fase precoce ocorre cerca de 2-3 horas após a exposição e decorre principalmente da degranulação de mastócitos. Já a fase tardia é iniciada cerca de 4-8 horas após a exposição e tem fisiopatologia complexa, com recrutamento de basófilos, neutrófilos, linfócitos Th2, monócitos e eosinófilos, além de envolver a liberação de diversas substâncias de atividade inflamatória como citocinas, prostaglandinas e leucotrienos.¹²

A rinite alérgica pode ser classificada em sazonal ou perene, porém o estudo Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA, 2016)¹³ propôs uma classificação que atualmente é mais aceita e considerada mais aplicável globalmente, principalmente onde não há um padrão muito claro de sazonalidade associada à exposição aos alérgenos. A classificação do ARIA diferencia a rinite alérgica em intermitente e persistente, e em leve e moderada-grave.¹²

Suas principais manifestações clínicas são rinorreia mucosa, obstrução nasal, crises esternutatórias e prurido nasal.¹² São achados frequentes no exame físico palidez da mucosa nasal, hipertrofia de cornetos, secreção ocular aquosa, edema conjuntival e “olheiras alérgicas” causadas pela congestão nasal e sinusal.¹⁴

Atualmente é considerado razoável diagnosticar e iniciar tratamento empírico para rinite alérgica com base na anamnese e exame físico. Testes alérgicos devem ser reservados para casos de resposta inadequada ao tratamento empírico, quando o diagnóstico é incerto ou para guiar o início do tratamento. O prick test (ou teste de punção) possui maior sensibilidade que a dosagem sérica de IgE.¹⁴

A prevalência da disfunção olfativa na rinite alérgica apresenta grande variação na literatura. Um estudo recente, realizado com base em escores no teste UPSIT® (University of Pennsylvania Smell Identification Test), encontrou algum grau de disfunção olfativa em 42,9% dos pacientes com rinite alérgica analisados, sendo divididos entre hiposmia leve (29,3%), moderada (8,3%) ou severa (5,3%), contra apenas 8% de anosmia leve e 1% de anosmia moderada no grupo controle.¹⁵

O mecanismo fisiopatológico da disfunção olfativa na rinite alérgica ainda não é completamente elucidado, mas atualmente acredita-se que a redução não esteja apenas ligada à obstrução nasal causada pelo edema das mucosas, como também por outras causas ligadas à inflamação. Diversos estudos

realizados em animais sugerem que a rinite alérgica causa alterações no epitélio olfatório, no bulbo olfatório e no córtex.¹⁰ Em um estudo, foi encontrada relação entre a hiposmia e a concentração da proteína catiônica eosinofílica, um marcador importante da inflamação eosinofílica.¹⁶ Segundo Guilemany et al.¹⁷, pacientes com rinite alérgica persistente, de acordo com os critérios do ARIA, foram avaliados quanto à inflamação por meio da medição dos níveis de óxido nítrico nasal (nNO), e foi encontrada relação entre o aumento do nNO com a perda de função olfativa ($R: 0.4$; $p < 0.05$).¹⁷

O tratamento da rinite alérgica e a função olfativa

A imunoterapia específica para alérgenos é considerada o único tratamento para rinite alérgica que possui efeito modificador da doença. Envolve a administração repetida de alérgenos, e pode ser aplicada por diversas formas, como subcutânea, sublingual e intralinfática, sendo que a formulação dos alérgenos varia conforme os estudos. A terapia tem como objetivo induzir tolerância do paciente ao alérgeno, tanto no sentido sintomático quanto nas avaliações imunológicas. A eficácia do tratamento depende de anticorpos IgG neutralizadores de alérgenos, que impedem a ação dos alérgenos na mucosa, além da preservação de células reguladoras para suprimir respostas imunes tipo 2.¹⁸

Quanto a outras formas de tratamento para rinite alérgica e seu impacto no olfato, uma revisão feita por Stuck B. A. e Hummel T.¹⁹ indicou que as evidências existentes de que o tratamento com anti-histamínicos possa levar a melhora da capacidade olfativa são muito limitadas, além de que nos estudos que documentam tal melhora, esta foi pequena. Segundo a mesma revisão, o tratamento com corticoides intranasais e o tratamento com turbinectomia inferior também carecem de evidência robusta quanto à melhora na função olfativa.¹⁹

Justificativa da relevância deste estudo e seus objetivos

A efetividade da imunoterapia para melhora da disfunção olfativa na rinite alérgica deve ser investigada, devido a diversos fatores: a importância do olfato para a qualidade de vida; o potencial da imunoterapia como tratamento modificador de doença e portanto das alterações fisiopatológicas da perda olfativa na rinite alérgica, incluindo seus componentes obstrutivo e inflamatório; a relativamente alta prevalência da disfunção olfativa na rinite alérgica e a escassez de evidências sobre a melhora da função olfativa com os tratamentos convencionais. Além disso, a revisão mais recente encontrada na literatura sobre o tema não abrange todos os estudos já feitos envolvendo o olfato e a imunoterapia.¹⁰

Portanto, o objetivo primário desta revisão é encontrar, listar e organizar as evidências atuais e identificar se a função olfativa e a qualidade de vida em pacientes com rinite alérgica melhora após imunoterapia.

MÉTODOS

A busca de artigos para revisão narrativa foi feita em janeiro de 2025, nas bases de dados Google Acadêmico, Cochrane e Pubmed. Foram pesquisados artigos nas línguas português, inglês e francês,

publicados a partir do dia 1º de janeiro de 2000 até 31 de dezembro de 2024. As principais palavras-chave buscadas foram: “Immunotherapy”, “Rhinitis”, “Smell” e “Olfaction”; “Imunoterapia”, “Rinite”, “Cheiro”, “Olfato” e “Olfração”; “Immunothérapie”, “Rhinite”, “Odeur”. Além disso, nos artigos encontrados foi feita busca manual de referências citadas, que não tinham sido anteriormente identificadas nas bases de busca.

Os critérios de inclusão foram: ter sido feita a análise da função olfativa dos pacientes após tratamento com imunoterapia para rinite alérgica; acessibilidade do texto completo. Devido ao objetivo do presente estudo de abranger toda a evidência atual sobre o tema, foram incluídos estudos com quaisquer formas de administração da imunoterapia (ex: sublingual, intralinfática, subcutânea); foram aceitas quaisquer formas de avaliação de função olfativa (ex: testes específicos, questionários). Foram excluídos artigos cujo texto não estava nas línguas inglês, francês ou português. Por se tratar de revisão narrativa da literatura, sem envolvimento direto de seres humanos, não foi necessária submissão ao Comitê de Ética em Pesquisa.

RESULTADOS

Foram encontrados oito estudos que obedeciam aos critérios de inclusão. Foi excluído um texto, cujo texto completo estava disponível apenas em japonês.

O quadro 1 mostra os dados dos estudos avaliados e na sequência são descritas as informações relevantes de cada estudo.

Em um estudo de Chang *et al.*²⁰, de 2009, após serem excluídos pacientes que descontinuaram o tratamento ou sobre os quais não havia dados suficientes, foram analisados questionários de 92 pacientes antes e após a imunoterapia sublingual direcionada ao tratamento da alergia a ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*) por um período de 6 a 13 meses. Um dos itens do questionário, denominado *Total Nasal Symptom Score* (TNSS), era “olfactory disturbance”, graduado de 0 a 5, sendo: valor 0 = ausência de sintomas; 1 = sintomas muito leves; 2 = sintomas leves; 3 = sintomas moderados; 4 = sintomas graves; 5 = sintomas muito graves. A pontuação média foi de 1,2 antes do tratamento e 0,49 após o tratamento, ou seja, demonstrando melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$).²⁰

Por sua vez, Mun *et al.*²¹ compararam os efeitos da imunoterapia sublingual convencional, com escalonamento (75 pacientes), e da imunoterapia sublingual sem escalonamento (78 pacientes), contra os alérgenos *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*. Em ambos os grupos, foi aplicado o questionário TNSS antes e após 6 meses de tratamento. No grupo com escalonamento, a pontuação média no item *Olfactory symptoms* foi de 1,2 antes do tratamento e 0,5 após o tratamento. No grupo sem escalonamento, foi de 1,1 antes do tratamento e 0,2 após o tratamento. Em ambos os casos, houve melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$).²¹

Outro estudo de 2013, feito por Katotomichelakis *et al.*²², avaliou três grupos: 53 pacientes com

rinossinusite crônica tratados por meio de cirurgia endoscópica nasossinusal, e 36 com rinite alérgica tratados com imunoterapia e um grupo controle de 30 pacientes. Esses grupos, além de responderem vários questionários sobre qualidade de vida, foram testados quanto à função olfativa por meio do teste *Sniffin' Sticks*. Esse teste inclui avaliação do limiar olfativo (*odor threshold*, OT), discriminação de odores (*odor discrimination*, OD) e identificação de odores (*odor identification*, OI). O resultado desses testes foi combinado para gerar um score TDI (*threshold-discrimination-identification*), cuja pontuação varia de 0 a 48; sendo que valores de 15 ou menos representam anosmia, entre 16 e 34,5 indicam hiposmia e acima de 34,5 indicam normosmia. No grupo da rinite alérgica, houve uma melhora na função olfativa de 10,4%, conforme expresso pelo escore TDI. Apesar de a melhora ter sido menor que no grupo da rinossinusite crônica (39,9%), foi estatisticamente significativa ($p=0,004$). Os pacientes também realizaram o questionário *Questionnaire of Olfactory Deficits* (QOD), que consiste em 25 afirmações graduadas de 1 a 4, sendo 17 afirmações negativas, 2 positivos e 4 socialmente desejáveis, com pontuação máxima de 57, sendo que pontuação maior indica maior prejuízo da qualidade de vida. No grupo de pacientes com rinite alérgica, houve redução da pontuação do QOD em 32,3% ($p=0,009$) ($p=0,009$)).²²

Um estudo de Tansuker *et al.*²³ incluiu 12 pacientes com rinite alérgica tratados com imunoterapia subcutânea. Esses pacientes foram submetidos ao teste *Sniffin' Sticks* antes e 18 meses após o tratamento. Todos os parâmetros avaliados (limiar olfativo, discriminação de odores, identificação de odores e pontuação total) apresentaram melhora, porém apenas na identificação de odores, essa melhora foi significativa ($p < 0,05$).²³

Katotomichelakis *et al.*²⁴ estudaram três grupos: 145 pacientes com rinite alérgica tratados com imunoterapia sublingual, um grupo placebo de 45 pacientes e 48 pacientes saudáveis. Todos os pacientes tratados com imunoterapia eram sensíveis aos alérgenos *Dermatophagoides mix*, e muitos eram sensibilizados também a outros alérgenos, e o perfil de sensibilização do grupo placebo era semelhante. Os grupos realizaram o teste *Sniffin' Sticks* antes e após o tratamento, além de questionários quanto a sintomas nasais e qualidade de vida, incluindo o QOD. O tratamento com imunoterapia sublingual teve duração de 12 a 24 meses, com média de 18 meses. No grupo tratado com imunoterapia sublingual, foi observada melhora estatisticamente significativa em todos os resultados do teste *Sniffin' Sticks*, assim como no resultado do QOD, que no entanto permaneceu significativamente pior que no grupo de pacientes saudáveis. Observou-se melhora no QOD em 20% dos pacientes, e tal melhora foi associada a menor idade, status socioeconômico médio ou baixo, tabagismo, asma, menor score TDI, maior score *Total Five Symptom Score* (T5SS), hiposmia e anosmia, e menor duração da disfunção olfativa. Quanto ao teste *Sniffin' Sticks*, a pontuação anterior e posterior ao tratamento foram, respectivamente: no *odor threshold*, 6,39 e 7,66; no *odor discrimination*, 14,23 e 15,47; no *odor identification*, 13,59 e 14,80; e no TDI, de 34,20 e 37,98. No grupo placebo, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas pré e pós-tratamento.²⁴

Em 2022, Al Hamoud *et al.*²⁵ realizaram um estudo em que 52 pacientes foram submetidos a

tratamento com imunoterapia sublingual para rinite alérgica refratária, e avaliados antes e após o tratamento quanto ao resultado no questionário *Sino-Nasal Outcome Test-22* (SNOT-22). Esse questionário é composto por 22 itens que avaliam sintomas relacionados a doenças nasossinusais. Cada item foi pontuado de 0 a 5. A duração do tratamento variou de menos de 6 meses a mais de 2 anos, sendo que pacientes que receberam imunoterapia por mais de 1 a 2 anos tiveram melhora mais significativa. Um dos itens avaliados no questionário foi sentido do paladar/olfato, com pontuação mediana antes e após o tratamento, respectivamente, de 3,5 e 0,0. Os intervalos interquartílicos antes e após o tratamento foram, respectivamente, de 2,5-4,0 e 0,0-1,0. Esses dados apontam para melhora estatisticamente significativa ($p < 0.0001$).²⁵

Finalmente, em um estudo publicado em 2023 por Adlany *et al.*²⁶, pacientes que receberam imunoterapia intralinfática ou subcutânea entre 2002 e 2005, e um grupo controle que recebeu imunoterapia subcutânea entre 2015 e 2018, foram avaliados por meio de dois questionários. Entre os 112 pacientes inicialmente tratados, apenas 54 pacientes participaram do estudo, sendo 25 do grupo da imunoterapia intralinfática e 29 da imunoterapia subcutânea. O grupo controle consistiu de 18 pacientes. Foi encontrada melhora estatisticamente significativa dos sintomas nasais e oculares em todos os grupos, e também em ambos os grupos a maioria dos pacientes referiu ter se beneficiado com o tratamento (76% para imunoterapia intralinfática e 79% para imunoterapia subcutânea). Observou-se que, mesmo após 19 anos, houve redução mais acentuada dos sintomas com imunoterapia intralinfática em relação à imunoterapia subcutânea. Além disso, não foi encontrada diferença significativa entre os pacientes que receberam imunoterapia subcutânea entre 2002-2005 e 2015-2018, o que mostra que a imunoterapia subcutânea manteve bom efeito mesmo após todos esses anos. Quanto à função olfativa, ela não foi avaliada antes do tratamento, porém no questionário realizado em 2021 uma parcela muito pequena dos pacientes referia permanência de perda olfativa (8 e 7% para imunoterapia intralinfática e imunoterapia subcutânea, respectivamente).²⁶

DISCUSSÃO

Os estudos encontrados apresentaram grande heterogeneidade metodológica. Ainda assim, 6 dos 7 estudos analisados encontraram melhora estatisticamente significativa na função olfativa após tratamento com imunoterapia para rinite alérgica, em algum nível. O único estudo em que não foi possível realizar essa associação foi o único em que a função olfativa foi avaliada apenas após o tratamento.²⁶

Os 2 estudos que analisaram a melhora da função olfativa com base no escore TNSS^{20, 21} encontraram resultados semelhantes^{20,21} (ver quadro 1). Ao contrário do que seria esperado, no entanto, os estudos que utilizaram o método Sniffin' Sticks apresentaram maior dificuldade de comparação. Um estudo não mencionou exatamente o valor do OT, OD e OI no grupo da rinite alérgica,²² quantificando apenas a melhora no TDI (10,4) e relatando melhora isolada de OT, OD e OI tanto no grupo da rinite

alérgica quanto no da rinossinusite crônica. O estudo de Tansuker *et al.*²³ encontrou melhora estatisticamente significativa apenas no OI, apesar de haver grande probabilidade de que uma melhora significativa nos outros parâmetros poderia ter sido atingida caso o tamanho amostral fosse maior. O estudo restante, de Katotomichelakis *et al.*²⁴, encontrou melhora estatisticamente significativa no OT, OD, OI e TDI. É interessante notar que os valores encontrados nos estudos de Tansuker *et al.*²³ e Katotomichelakis *et al.*²⁴ para todos os escores foram muito diferentes (ver quadro 1). Outro estudo demonstrou melhora significativa da função olfativa, avaliada pelo escore SNOT-22.²⁵ Já o último estudo dessa revisão avaliou a função olfativa apenas após o tratamento, e foi observada baixa prevalência dessa queixa.²⁶

Além disso, em todos os estudos nos quais foram realizados questionários para avaliação da qualidade de vida foi encontrada melhora estatisticamente significativa após o tratamento.^{22, 24, 26} A melhora de outros sintomas da rinite alérgica também foi estatisticamente significativa em todos os estudos em que foi avaliada.^{20, 21, 22, 25, 26} Nos dois estudos em que foi questionado aos pacientes se estavam satisfeitos com o tratamento, a resposta foi majoritariamente positiva, embora em ambos os casos o número de pacientes avaliados pelo estudo foi reduzido em relação ao número inicialmente tratado, por conta da alta taxa de desistência ou de problemas de seguimento.^{20, 26}

De especial importância para esta revisão, houve melhora estatisticamente significativa no QOD em ambos os estudos em que foi realizado.^{22, 24} A pontuação no QOD no grupo controle nos dois estudos foi similar (6,27²² e 6,25²⁴). Já as pontuações do grupo dos pacientes com rinite alérgica antes e após o tratamento foram de 14,09→7,79²² e 10,23→6,82²⁴. Em um desses estudos, foi constatado que houve melhora no QOD em 20% dos pacientes, e que ocorreu mais frequentemente naqueles com sintomas iniciais mais graves, entre outros fatores.²⁴ Nesse mesmo estudo, a anosmia, a asma grave e a severidade dos sintomas clínicos foram preditores de maior melhora nos diversos questionários de qualidade de vida. Os pacientes com anosmia, em especial, tiveram chance entre 3,52 e 7,54 vezes maior de ter melhora estatisticamente significativa na qualidade de vida.²⁴ Al Hamoud *et al.*²⁵ também identificaram que pacientes com piores escores pré-terapêuticos tiveram melhora mais acentuada após a imunoterapia (p=0,009). Esse estudo também encontrou maior melhora no escore SNOT-22 em pacientes que realizaram o tratamento por duração mais longa. Os pacientes cujo tratamento durou menos de 6 meses apresentaram aumento médio no escore de 50,9%, enquanto os pacientes tratados por mais de 2 anos apresentaram aumento médio de 77,9% (p=0,015).²⁵

O provável mecanismo fisiopatológico para os achados desta revisão baseia-se na redução da inflamação local da mucosa nasal associada à redução da obstrução nasal após tratamento com imunoterapia. Um estudo de 2015 corrobora que a imunoterapia seja capaz de atuar nesses dois mecanismos: Scadding *et al.*²⁷ compararam a resposta à exposição a alérgenos antes e após o tratamento. Os pacientes tratados apresentaram menor escore TNSS (p=0,039) e menor redução da obstrução nasal medida pelo *peak nasal inspiratory flow* (PNIF) em relação aos pacientes não tratados (p=0,016). Nesse mesmo estudo, diversos marcadores inflamatórios também apresentaram menores concentrações no

grupo tratado com imunoterapia.²⁷ Esses mecanismos tiveram implicações clínicas não apenas para o olfato, como também para sintomas diretamente relacionados à inflamação local (prurido, espirros, rinorreia) e obstrução nasal.^{20, 21, 24, 25, 26}

No entanto, é importante destacar que os estudos encontrados apresentam limitações. Vários estudos não incluíram grupo controle ou placebo, ou outro grupo para comparação, o que torna difícil excluir vieses.^{20, 23, 25} Outra característica comum a vários estudos foi o tamanho amostral reduzido,^{22, 23} ou alta taxa de abandono ou perda de seguimento.^{20, 26} Tais características tornam menos confiável a extrapolação dos resultados encontrados para a população geral. O estudo que possivelmente possui maior nível de evidência científica, de Katotomichelakis *et al.*²⁴, estudou uma população de 145 pacientes expostos ao tratamento, grupo placebo de 45 pacientes e grupo controle de 48 pacientes saudáveis, mas foi um estudo de mascaramento simples, o que pode introduzir viés de expectativa.²⁴ Outra limitação foi o tempo curto de seguimento na maioria dos estudos, mantendo limitados os conhecimentos sobre os efeitos a longo prazo da terapia.²⁰⁻²⁵

Além disso, apesar de terem sido inclusos nesta revisão devido à sua proposta de abranger toda a evidência sobre o tema, dois dos estudos possuem utilidade limitada para avaliar as principais hipóteses desta revisão. No estudo de Al Hamoud *et al.*²⁵, afirma-se que 90,4% dos pacientes tinham história prévia de rinossinusite crônica. Além disso, não é possível excluir com base nas informações fornecidas que nenhum outro tratamento (ex. cirurgia nasossinusal prévia à imunoterapia) possam ter influenciado os resultados apresentados.²⁵ Já o estudo de Adlany *et al.*²⁶ avaliou a função olfativa dos pacientes estudados apenas após o tratamento.²⁶

Para além das limitações dos estudos analisados, a presente revisão também possui fragilidades. Por se tratar de uma revisão narrativa, pode apresentar risco de viés de seleção. Ademais, a heterogeneidade dos estudos torna consideravelmente mais difícil comparar os resultados encontrados. Em 3 dos estudos analisados, os alérgenos aos quais os pacientes eram sensibilizados e para os quais receberam tratamento não foram especificados.^{22, 23, 26} Em

4 estudos, a via de administração da imunoterapia foi sublingual; entretanto, as especificidades dos protocolos terapêuticos divergiram.^{20, 21, 24, 25} Tansuker *et al.*²³ aplicaram imunoterapia subcutânea, Adlany *et al.*²⁶ subcutânea e intralinfática e em um estudo a via de administração não foi especificada.²² A duração do tratamento e os métodos de avaliação da função olfativa também variaram de forma considerável (ver quadro 1). A padronização da análise do olfato apresenta diversas dificuldades. Métodos subjetivos de avaliação como o *Sniffin' Sticks* apresentam custo elevado; já o UPSIT, além do alto custo e uso único, demanda maior tempo de aplicação. O fluxo aéreo para a cavidade nasal pode ser avaliado por métodos como rinometria acústica e rinomanometria. Já a avaliação objetiva da função olfativa demanda ainda mais tempo e recursos, e pode ser feita pela avaliação da resposta neuronal do paciente ao estímulo com uma substância odorífera.²⁸

Os achados dessa revisão estão em concordância com revisões previamente publicadas [Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review, Olfactory Dysfunction in Allergic Rhinitis (2024)],

em que foi observada associação promissora entre imunoterapia e melhora da função olfativa, porém falta de evidências de melhor qualidade.^{10, 19} A presente revisão incluiu artigos que não haviam sido mencionados e aprofundou a análise especificamente do papel da imunoterapia.

CONCLUSÃO

Apesar da limitação do número de artigos publicados sobre o tema e das limitações desses estudos, esta revisão encontrou relação promissora entre o tratamento com imunoterapia para rinite alérgica e a melhora da capacidade olfativa, sendo que em praticamente todos os estudos avaliados, foi encontrada melhora estatisticamente significativa. Ademais, foi encontrada relação entre o tratamento e a melhora da qualidade de vida dos pacientes, além da melhora de outros sintomas da rinite alérgica.

Portanto, são importantes e promissores futuros ensaios clínicos, com maior amostragem e metodologias mais robustas, sobre o impacto da imunoterapia para rinite alérgica na função olfativa. Também seria benéfica clareza nos dados e comparação entre as diferentes vias de administração da imunoterapia e os diferentes alérgenos envolvidos, e seus efeitos clínicos. Formas padronizadas de avaliação da capacidade olfativa podem auxiliar não apenas na busca pelos melhores tratamentos, como também para constatar a real prevalência da disfunção olfativa na rinite alérgica, que pode ser atualmente subestimada.

REFERÊNCIAS

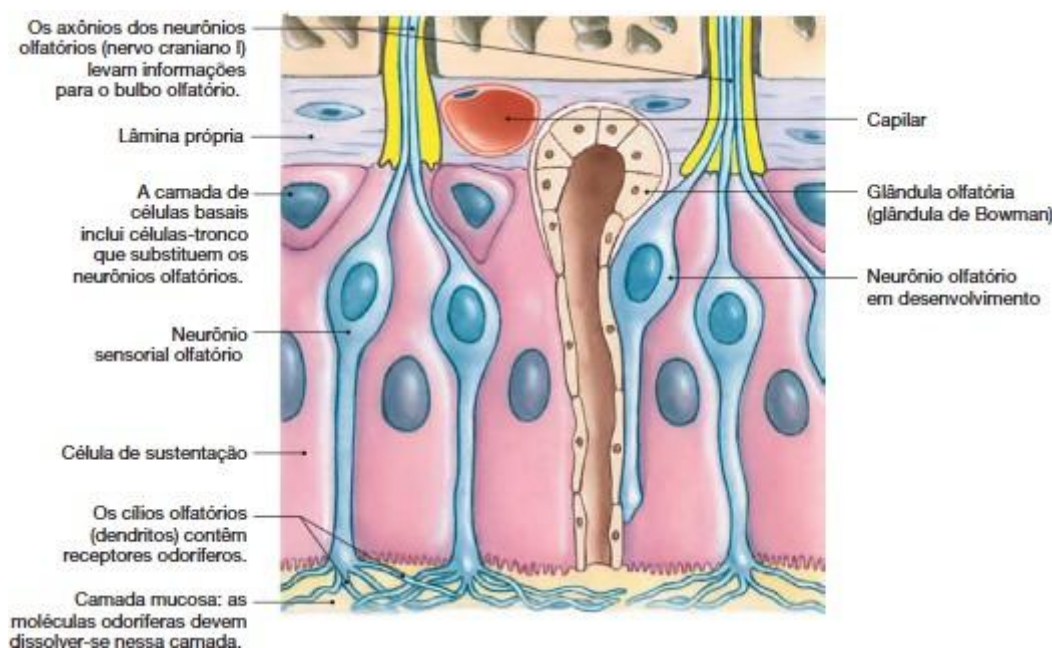
1. Croy I, Nordin S, Hummel T. **Olfactory disorders and quality of life--an updated review.** Chem Senses. 2014;39(3):185-194. doi:10.1093/chemse/bjt072.
2. Parvin P, Boesveldt S, Postma EM. **Assessing the impact of olfactory dysfunction on eating behavior: a systematic scoping review and call for standardized assessments.** Clin Nutr Open Sci. 2024;56:92-127. doi:10.1016/j.nutos.2024.05.013.
3. Rochet M, El-Hage W, Richa S, Kazour F, Atanasova B. **Depression, olfaction, and quality of life: a mutual relationship.** Brain Sci. 2018;8(5):80. doi:10.3390/brainsci8050080.
4. Eliyan Y, Wroblewski KE, McClintock MK, Pinto JM. **Olfactory dysfunction predicts the development of depression in older US adults.** Chem Senses. 2021;46:bjaa075. doi:10.1093/chemse/bjaa075.
5. Leiker EK, Riley E, Barb S, Lazzaro SK, Compère L, Webb C, et al. **Recall of autobiographical memories following odor vs verbal cues among adults with major depressive disorder.** JAMA Netw Open. 2024;7(2):e2355958. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.55958.
6. Silverthorn DU. **Fisiologia humana: uma abordagem integrada.** 7. ed. Porto Alegre: AMGH, 2017. p. 326.

7. Branigan B, Tadi P. **Physiology, olfactory** [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponível em: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542239/Han SA, Kim JK, Cho DY, Patel ZM, Rhee CS. **The olfactory system: basic anatomy and physiology for general otorhinolaryngologists.** Clin Exp Otorhinolaryngol. 2023;16\(4\):308-316. doi:10.21053/ceo.2023.00832.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK542239/Han_SA,_Kim_JK,_Cho_DY,_Patel_ZM,_Rhee_CS._The_olfactory_system:_basic_anatomy_and_physiology_for_general_otorhinolaryngologists._Clin_Exp_Otorhinolaryngol._2023;16(4):308-316._doi:10.21053/ceo.2023.00832)
8. Elsevier. **Olfactory bulb** [Internet]. Disponível em: https://www.elsevier.com/resources/anatomy/olfactory-organ/olfactory-bulb/olfactory-bulb/15_916
9. Zhang X, Zhou Y, Liu Z, Liu Y. **Olfactory dysfunction in allergic rhinitis.** Clin Rev Allergy Immunol. 2024;68(1):3. doi:10.1007/s12016-024-09027-8.
10. Savouré M, Bousquet J, Jaakkola JJK, Jaakkola MS, Jacquemin B, Nadif R. **Worldwide prevalence of rhinitis in adults: a review of definitions and temporal evolution.** Clin Transl Allergy. 2022;12(3):e12130. doi:10.1002/clt2.12130.
11. Caldeira L, Silva M, Santos G, Pereira A. **Rinite alérgica: classificação, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento.** Rev Port Imunoalergologia. 2021;29(2):95-106. doi:10.32932/rpia.2021.07.057.
12. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. **Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines—2016 revision.** J Allergy Clin Immunol. 2017;140(4):950-958. doi:10.1016/j.jaci.2017.03.050.
13. Weaver-Agostoni J, Kosak Z, Bartlett S. **Allergic rhinitis: rapid evidence review.** Am Fam Physician. 2023;107(5):466-73.
14. Fornazieri MA, Garcia ECD, Montero RH, Borges R, Bezerra TFP, Pinna FR, et al. **Prevalence and magnitude of olfactory dysfunction in allergic rhinitis.** Am J Rhinol Allergy. 2024;38(5):306-315. doi:10.1177/19458924241253642.
15. Klimek L, Eggers G. **Olfactory dysfunction in allergic rhinitis is related to nasal eosinophilic inflammation.** J Allergy Clin Immunol. 1997;100(2):158-164. doi:10.1016/S0091-6749(97)70218-5.
16. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, et al. **Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation.** Laryngoscope. 2009;119(2):233-238. doi:10.1002/lary.20075.
17. De Carli M, Capezzali E, Tonon S, Frossi B. **Mechanism and clinical evidence of immunotherapy in allergic rhinitis.** Front Allergy. 2023;4:1217388. doi:10.3389/falgy.2023.1217388.
18. Stuck BA, Hummel T. **Olfaction in allergic rhinitis: a systematic review.** J Allergy Clin Immunol. 2015;136(6):1460-70. doi:10.1016/j.jaci.2015.08.003.
19. Chang H, Han DH, Mo JH, Kim JW, Kim DY, Lee CH, et al. **Early compliance and efficacy of**

- sublingual immunotherapy in patients with allergic rhinitis for house dust mites.** Clin Exp Otorhinolaryngol. 2009;2(3):136-40. doi:10.3342/ceo.2009.2.3.136.
20. Mun SJ, Shin JM, Han DH, Kim JW, Kim DY, Lee CH, et al. **Efficacy and safety of a once-daily sublingual immunotherapy without escalation regimen in house dust mite-induced allergic rhinitis.** Int Forum Allergy Rhinol. 2013;3(3):177-83. doi:10.1002/alr.21098.
21. Katotomichelakis M, Simopoulos E, Tripsianis G, Prokopakis E, Danielides G, Velegrakis SG, et al. **Improvement of olfactory function for quality of life recovery.** Laryngoscope. 2013;123(11). doi:10.1002/lary.24113.
22. Tansuker D, Coşkun BU, Uçal YO, Sözen E, Erdurak C, Sakalli E. **Effects of systemic immunotherapy on olfactory function in allergic rhinitis patients.** J Craniofac Surg. 2014;25(4). doi:10.1097/SCS.0000000000000599.
23. Katotomichelakis M, Riga M, Tripsianis G, Balatsouras D, Kourousis C, Danielides G, et al. **Predictors of quality of life improvement in allergic rhinitis patients after sublingual immunotherapy.** Ann Otol Rhinol Laryngol. 2015;124(6):430-436. doi:10.1177/0003489414566266.
24. Al Hamoud MA, Kadasah SK, Najmi A, Al-Qahtani A, Magboul NA, Alahmari AK, et al. **Impact of immunotherapy on refractory allergic rhinitis in Armed Force Hospital Southern Region, Saudi Arabia.** Saudi J Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2022;24(3):118-24. doi:10.4103/sjoh.sjoh_25_22.
25. Adlany YK, Šošić L, Senti G, Lang CCV, Wüthrich B, Kündig TM, et al. **Quality of life in allergic rhinitis patients treated with intralymphatic immunotherapy (ILIT): a 19-year follow-up.** J Allergy Clin Immunol Glob. 2023;2(1):43-50. doi:10.1016/j.jacig.2022.11.004.
26. Scadding GW, Eifan AO, Lao-Araya M, Penagos M, Poon SY, Steveling E, et al. **Effect of grass pollen immunotherapy on clinical and local immune response to nasal allergen challenge.** Allergy. 2015;70(6):689-96. doi:10.1111/all.12608.
27. Červený K, Janoušková K, Vaněčková K, Zavázalová Š, Funda DP, Astl J, et al. **Olfactory evaluation in clinical medical practice.** J Clin Med. 2022;11(22):6628. doi:10.3390/jcm11226628.

FIGURAS E QUADROS

Figura 1. Epitélio olfatório⁶



QUADRO 1. Estudos incluídos na revisão

Estudo	Imunoterapia (forma, duração e alérgenos)	Avaliação da função olfativa	Outros achados relevantes
Chang <i>et al.</i> 20 Total: 92 Obs: sem grupo controle ou placebo	Imunoterapia sublingual, por 6 a 13 meses, contra <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> e <i>Dermatophagoides farinae</i>	Questionário (um dos itens do escore TNSS): Encontrada melhora estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Pontuação média no item <i>Olfactory symptoms</i> foi de 1,2 antes do tratamento e 0,49 após	Alta taxa de abandono do tratamento (31%). Todos os sintomas da rinite alérgica demonstraram melhora após tratamento. 45% dos pacientes se mostraram satisfeitos, e 12% insatisfeitos.

Mun <i>et al.</i> 21	Imunoterapia	Questionário (um dos itens do	Todos os sintomas
Com	sublingual (com e sem	escore TNSS); Melhora	avaliados apresentaram
escalonamento; 75	regime de	estatisticamente significativa	melhora em ambos os
Sem	escalonamento), por 6	($p < 0,05$). Grupo com	grupos. O uso de
escalonamento: 78	meses, contra	escalonamento: pontuação	medicações de resgate
Total :153	<i>Dermatophagoides</i>	média no item Olfactory	também caiu em ambos os
	<i>pteronyssinus</i> e	symptoms	grupos.
	<i>Dermatophagoides</i>	1,2 → 0,5; grupo sem	
	<i>farinae</i>	escalonamento:	
		1,1 → 0,2	