

ALCALOIDES NATURAIS DE PLANTAS PARAIBANAS E ALCALOIDES SINTÉTICOS COMO PERSPECTIVA TERAPÊUTICA PARA MANEJO DA SÍNDROME DA ASMA E RINITE ALÉRGICA COMBINADAS (CARAS)

João Batista de Oliveira ¹
Cosmo Isaías Duvirgens Vieira ²
Louise Manguiera de Lima ³
Rita de Cássia de Sena dos Santos ⁴
Laércia Karla Diega Paiva Ferreira⁵

RESUMO

Os alcaloides são metabólitos secundários presentes em diversas espécies de plantas e sua estrutura serve como base para síntese de novas moléculas. Suas atividades são estudadas há muitos anos e seus potenciais terapêuticos despertam interesse para o tratamento de doenças respiratórias, como rinite alérgica e asma, considerando que ambas coexistem com alta frequência, sendo que a manifestação conjunta leva o nome de Síndrome da Asma e Rinite Alérgica Combinadas (CARAS). Diante disso, esse trabalho visa avaliar os estudos existentes com os alcaloides warifetina, metilwarifetina e milonina, derivados de *Cissampelos sympodialis*, e também do alcaloide sintético MHTP, correlacionando suas atividades já descritas com os processos fisiopatológicos da CARAS, buscando avaliar se esses apresentam potencial terapêutico para o tratamento da doença. Os estudos sugerem que o tratamento gera uma diminuição dos parâmetros considerados críticos no desenvolvimento da doença, como eosinofilia, produção de muco e liberação de mediadores inflamatórios, demonstrando assim uma boa ação dessas moléculas diante da síndrome.

Palavras-chave: Síndrome da Asma e Rinite alérgica Combinadas, warifetina, metilwarifetina, milonina, MHTP.

INTRODUÇÃO

Chegando a quase 7,5 milhões de mortes anuais no mundo, as doenças respiratórias afetam diretamente a qualidade de vida dos indivíduos, contribuindo diretamente para o desgaste emocional e social desses (NAGHAVI et al., 2015). Diversas anormalidades podem

¹ Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, joa1.oliv@gmail.com;

² Graduando do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, c.isaias@outlook.com;

³ Graduanda do Curso de **Farmácia** da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, louisemanguiera123@gmail.com;

⁴ Graduanda do Curso de **Biotecnologia** da Universidade Federal da Paraíba - UFPB, ritadecassia.sena1@gmail.com;

⁵ Professor orientador: Farmacêutica, Mestre em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos pela Universidade Federal da Paraíba, laerciapaiva@email.com.

ser citadas, tais como, doenças pulmonares obstrutivas e pneumonia, bem como doenças crônicas, como rinite alérgica (RA) e asma.

A RA é uma doença crônica inflamatória que acomete as vias aéreas superiores, considerada como uma condição heterogênea, a qual mundialmente sua prevalência tem aumentado (MIMS, 2014). A asma também se classifica como uma doença inflamatória do trato respiratório, mas que acomete as vias aéreas inferiores, causando broncoconstrição, inflamação acentuada e hiperresponsividade das vias aéreas, onde o seu diagnóstico aumentou exponencialmente e de forma paralela a urbanização e industrialização, sendo portanto, um grave problema de saúde pública (GBD 2015 CHRONIC RESPIRATORY DISEASE COLLABORATORS et al., 2017). As evidências clínicas mostram que a RA e asma coexistem com frequência e, antes tidas como comorbidades, hoje são consideradas uma única doença (PAWANKAR, 2006) com propostas terapêuticas semelhantes. E para identificar os pacientes acometidos com ambas anormalidades, uma terminologia apropriada foi aplicada e hoje chama-se Síndrome da Asma e Rinite Alérgica Combinadas (CARAS) (TARAMARCAZ; GIBSON, 2004).

O plano terapêutico para o manejo da CARAS, baseia-se no uso de corticosteroides orais e inalatórios (BEASLEY et al., 2019), bem como agonistas β 2-adrenérgicos, porém ambos apresentam efeitos indesejáveis que comprometem diretamente a qualidade de vida dos acometidos com a doença (CAZZOLA et al., 2019). Essas condições encorajam os pesquisadores a investigarem novas moléculas com terapias mais específicas, de custo acessível e que diminuam as dificuldades da adesão terapêutica pelos pacientes.

Dentre as diversas classes de moléculas investigadas, podemos citar os alcaloides, que são metabólitos secundários presentes em diversas espécies de plantas com ação terapêutica investigada há muitos anos. Dentro dessa perspectiva, a planta *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae), instituída como vegetal símbolo da Paraíba pela Lei Nº 9.801, de 14 de Junho de 2012, possui alcaloides com atividades biológicas importantes e promissoras para o manejo da resposta inflamatória na vias aéreas, tais como warifteína, metilwarifteína e milonina (MARINHO; BARBOSA-FILHO; OLIVEIRA, 2012). Além desses, consideramos também o alcaloide sintético 2-methoxy-4-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl) phenol, (MHTP), sintetizado por pesquisadores do Programa de Pós graduação em Produtos Naturais e Sintéticos Bioativos, da Universidade Federal da Paraíba, onde apresenta atividades anti-inflamatórias importantes em processos de inflamação aguda e crônica (PACHECO DE OLIVEIRA et al., 2015; PAIVA FERREIRA et al., 2018).

Diante do exposto, esse trabalho tem como objetivo avaliar o possível potencial terapêutico dos alcaloides oriundos de *Cissampelos sympodialis* Eichl e do alcaloide sintético MHTP, sobre o processo fisiopatológico da CARAS, destacando suas ações já descritas na literatura e correlacionando com as manifestações clínicas e patológicas do desenvolvimento da doença. Para tanto, foi realizado uma densa pesquisa bibliográfica em bases de dados vigentes, bem como no repositório institucional de universidades paraibanas. Os dados demonstram que os alcaloides naturais derivados de *Cissampelos sympodialis* Eichl, bem como o alcaloide sintético MHTP, possuem atividades farmacológicas interessantes e promissoras, onde suas atividades terapêuticas já descritas experimentalmente, sugerem que esses podem agir, de forma particular, sobre processos patológicos importantes para o desenvolvimento e agravamento da doença, sendo portanto moléculas promissoras para agregar o arsenal terapêutico da Síndrome da Asma e Rinite Alérgica Combinadas.

METODOLOGIA

Esse trabalho trata-se de uma revisão bibliográfica visando sintetizar o possível potencial terapêutico de alcaloides naturais oriundos de *Cissampelos sympodialis* Eichl, e do alcaloide sintético MHTP sobre o processo fisiopatológico da Síndrome da Asma e Rinite Alérgica Combinadas (CARAS). Para tanto, foi utilizada a base de dados Pubmed, utilizando os descritores: *Combined allergic rhinitis and asthma syndrome*; CARAS; *allergic rhinitis*; *asthma*; *Cissampelos sympodialis*; *warifteine*; *milonine*; *methylwarifteine*; MHTP. Adicionalmente, realizou-se busca virtual em literatura cinza publicados até 31 de maio de 2019, através dos repositórios institucionais das universidades públicas da Paraíba, com os descritores traduzidos para língua portuguesa. Foram considerados artigos, teses, dissertações e outros trabalhos escritos em língua portuguesa ou inglesa, publicados até junho de 2019. Foram considerados os trabalhos com títulos e resumos relacionados à pesquisa em questão.

DESENVOLVIMENTO

A rinite alérgica (RA) é uma das afecções mais comuns encontradas pelos otorrinolaringologistas e foi o diagnóstico mais comumente relatado por esses profissionais nos anos 2000 (PILLSBURY et al., 2000). Em países desenvolvidos como nos Estados Unidos, o crescimento do diagnóstico da doença ainda é frequente e pode chegar a uma prevalência de

20% (MIMS, 2014). A asma, por sua vez, foi também um dos distúrbios respiratórios crônicos mais comuns, com uma prevalência estimada de 358 milhões de casos, além disso, a Organização Mundial da Saúde prevê um aumento em mais de 100 milhões de novos casos em asma até 2025 (CROISANT, 2014; GBD 2015 CHRONIC RESPIRATORY DISEASE COLLABORATORS et al., 2017; KURUVILLA et al., 2019). A asma e a rinite alérgica coexistem com muita frequência, e já se sabe que até 40% dos pacientes com asma foram afetados pela RA, e até 80% dos pacientes com rinite alérgica foram acometidos por asma (KHAN, 2014; PAWANKAR, 2006).

Diversos mecanismos já foram propostos para explicar a interdependência das vias aéreas superiores e inferiores no que diz respeito ao desenvolvimento da CARAS, e os processos inflamatórios é um forte elo de correlação entre essas vias, hoje já sendo amplamente reconhecido como via aérea única (TARAMARCAZ; GIBSON, 2004), visto que alguns estudos já mostram um papel comum entre a inflamação no nariz e nos brônquios (MCCUSKER et al., 2002; PAIVA FERREIRA et al., 2019).

O processo fisiopatológico da CARAS divide-se em três fases distintas relacionados ao processo inflamatório. O nariz e os brônquios compartilham o mesmo tipo de epitélio, pseudoestratificado com células cilíndricas, colunares, apoiados sobre uma membrana basal (TARAMARCAZ; GIBSON, 2004). A primeira fase é a fase de sensibilização, onde o antígeno entra em contato inicial com o epitélio das vias aéreas e esse libera alarminas, como linfopoiétina estromal tímica (TSLP) (LI et al., 2016), que ativam células fagocitárias e apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas, além de recrutar células imunes circulantes como os basófilos. Essas células, então ativadas, fagocitam, processam e apresentam peptídeos desse antígeno para células T_H0 através do Complexo Maior de Histocompatibilidade de classe II (MHC-II), processo que ocorre em órgãos linfoides secundários, os linfonodos. Além disso, o epitélio libera citocinas como IL-25 e IL-33, que ativam células linfoides inatas do tipo 2 (ILC-2), onde essas secretam citocinas como IL-5 e IL-13, aumentando assim o recrutamento local de eosinófilos e também estimulando inicialmente a produção de mucinas pelas células caliciformes presentes no epitélio (YU et al., 2014). O recrutamento e ativação de basófilos e eosinófilos, leva ao aumento de expressão local de IL-4, que favorece o microambiente para diferenciação das células T_H0 em células T_H2 . As células T_H2 secretam citocinas clássicas desse perfil, como IL-4, IL-5 e IL-13, favorecendo assim a quimiotaxia de eosinófilos, hiperplasia e aumento da produção de muco pelas células caliciformes do epitélio, e diferenciação de Linfócitos B em plasmócitos secretores de

imunoglobulina E (IgE) (WYNN, 2015). Essa IgE então secretada, se agrega a parede de células imunes teciduais como mastócitos, e circulantes, como eosinófilos e basófilos (LAMBRECHT; HAMMAD, 2015).

A segunda fase é a chamada fase de desafio, onde ocorre uma exposição posterior do indivíduo ao alérgeno, onde esse liga-se diretamente a IgE presente na parede de mastócitos, eosinófilos e basófilos, levando a um processo de degranulação dessas células, onde são liberados diversos mediadores inflamatórios, tais como histamina, prostaglandinas e leucotrienos. Nas vias aéreas superiores, esta fase está associada aos sintomas nasais agudos (espirros, fricção nasal e rinorreia) e à emergência de sintomas oculares (comichão, vermelhidão e lacrimejamento), além de aumentar a permeabilidade vascular, levando à formação de edema, sinais clássicos da rinite alérgica (BJERMER et al., 2019; KHAN, 2014). Já nas vias aéreas inferiores, os mediadores liberados geram broncoconstrição e hiperresponsividade brônquica, gerando os sinais e sintomas característicos da asma, como falta de ar, sibilos e dor no peito (FAHY, 2015).

A terceira fase, a fase tardia ou crônica, está associada ao remodelamento tecidual, aumento do edema, além de desenvolvimento e perpetuação da congestão nasal, considerada pelos pacientes como um dos sintomas mais problemáticos da RA. Como resultado da inflamação da mucosa, os tecidos tornam-se estimulados e reagem mais vigorosamente à exposição ao alérgeno. Estas reações de fase tardia e modificações na responsividade dos tecidos contribuem para a hiperresponsividade brônquica, e conseqüente remodelamento das vias aéreas inferiores, gerando também uma densa deposição de fibras colágenas que diminuem a capacidade de elasticidade desse órgãos, dificultando assim o processo respiratório (BJERMER et al., 2019).

A farmacoterapia comumente usada para manejo da CARAS baseia-se no uso de corticoides inalatórios, visando a diminuição do processo inflamatório, e agonistas β_2 -adrenérgicos, a fim de gerar alívio dos problemas respiratórios decorrentes da broncoconstrição (CAZZOLA et al., 2019; TARAMARCAZ; GIBSON, 2004). Todavia, inúmeros são os efeitos adversos que essas classes de medicamentos apresentam, tais como tremores, aumento de peso, taquicardia, entre outros. Isso desfavorece a qualidade de vida dos pacientes e pode ainda interferir na adesão terapêutica dos mesmos. Diante disso, diversos grupos de pesquisa por todo mundo buscam terapias com alvos mais específicos que venham a diminuir o surgimento desses efeitos adversos e favorecer um melhor prognóstico aos acometidos.

Os alcaloides são moléculas estudadas há muitos anos e suas atividades farmacológicas e terapêuticas são importantes. A família Menispermaceae é conhecida pela produção de diversos tipos de alcaloides, e os estudos fitoquímicos com *Cissampelos sympodialis* permitiram o isolamento, identificação e caracterização de alcaloides bisbenzilisquinolínicos, warifteína e metilwarifteína, e do alcaloide morfina milonina, dentre outros (BARBOSA-FILHO, J.M.; AGRA, N.F.; THOMAS, 1997). A espécie é utilizada pela medicina popular para o tratamento de doenças como artrite, reumatismo e doenças respiratórias, como a asma, e diversos são os estudos que fornecem subsídios científicos para utilização dessa planta na medicina popular para tratamento da asma e alergias (BEZERRA-SANTOS et al., 2006; COSTA et al., 2008; PIUVEZAM et al., 1999). As preparações sintéticas são propostas atraentes do ponto de vista econômico, visto que a purificação de moléculas de origem vegetal apresenta ainda algumas problemáticas. O alcaloide sintético MHTP, que apresenta estrutura semelhante aos alcaloides tetrahydroisoquinolínicos criptostilina I, criptostilina II, alcaloides naturais isolados a partir da planta *Cryptostylis fulva*, apresentou efeitos anti-inflamatórios importantes (PACHECO DE OLIVEIRA et al., 2015), e estudos mais recentes mostraram sua eficácia para o tratamento da inflamação pulmonar alérgica (PAIVA FERREIRA et al., 2018).

O processo fisiopatológico da CARAS é complexo, com fatores imunológicos determinantes, e os estudos com os alcaloides citados apresentam dados importantes para a modulação de diversos dos fatores envolvidos no agravamento da doença, sugerindo que esses podem se apresentar como uma possível alternativa efetiva no seu manejo.

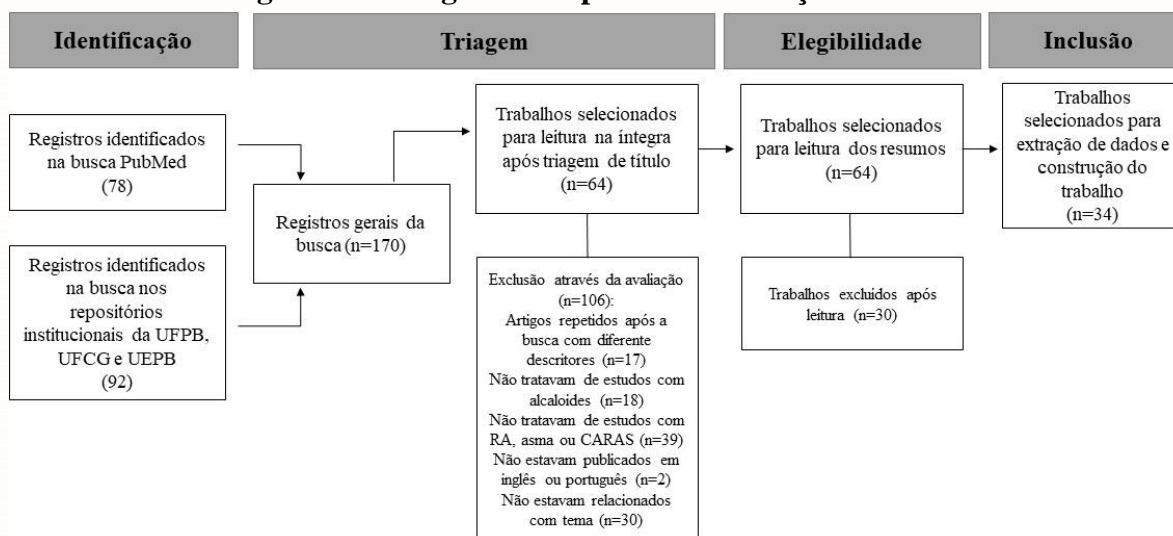
RESULTADOS E DISCUSSÃO

A busca na base de dados PubMed e nos repositórios institucionais das universidades públicas paraibanas apresentou 170 trabalhos, entre artigos, teses, dissertações e trabalhos de conclusão de cursos. Uma triagem através dos títulos e resumos foi realizada, sendo considerados portanto 34 trabalhos para construção desse artigo (Figura 1).

A co-incidência de RA e asma demonstra que as duas doenças podem compartilhar uma mesma base genética molecular, onde estudos já mostram uma relação importante nos genes que transedem a RA-asma (MAO et al., 2018). Outros fatores também são compartilhados em ambas doenças isoladamente, desde influxo celular de eosinófilos, mastócitos e células TH2, como também o aumento da liberação de mediadores inflamatórios como IL-4, IL-5, IL-13,

IgE, moléculas de adesão, histamina e leucotrienos, processos já descritos anteriormente (KHAN, 2014). Apesar do notável progresso no diagnóstico e manejo da CARAS, a asma alérgica grave continua a ser uma doença potencialmente fatal com estratégias terapêuticas limitadas e com efeitos adversos importantes (WANG et al., 2016). Esses fatores potenciais estão relacionados à complexa imunopatologia que envolve a CARAS, onde células T_H2 medeiam o início da resposta alérgica e, em seguida, os eosinófilos são atraídos com maior intensidade para o local da inflamação pela circulação, sendo essas células identificadas como tendo um papel crítico nos sintomas de asma e alergias, incluindo a participação no remodelamento e regulação da resposta inflamatória das vias aéreas (MCBRIEN; MENZIES-GOW, 2017). Portanto, a modulação negativa desses fatores se apresenta como importante alvo para o manejo da CARAS.

Figura 1: Fluxograma do processo de seleção dos trabalhos

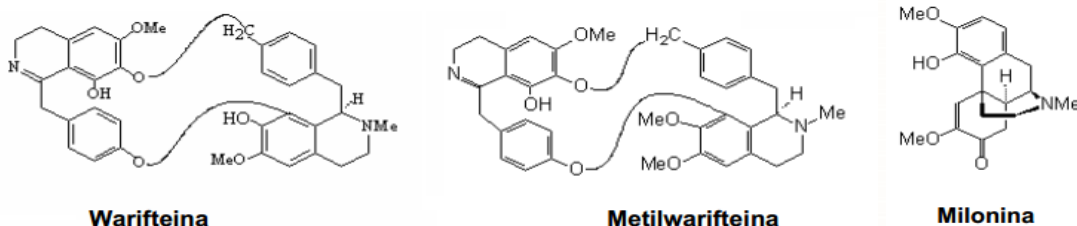


Fonte: OLIVEIRA, J.B. 2019

• Alcaloides naturais derivados de *Cissampelos sympodialis* Eichl

A planta *Cissampelos sympodialis* Eichl pertencente a família Menispermaceae, é uma planta existente no semiárido brasileiro, sendo popularmente conhecida como “milona”, “jarrinha” e “orelha de onça”, usada há anos pela medicina popular para afecções inflamatórias diversas, inclusive doenças respiratórias. Em 2012 foi instituída como vegetal símbolo da Paraíba pela Lei Nº 9.801, de 14 de Junho de 2012, e suas propriedades farmacológicas são estudadas largamente até os dias de hoje. Esses estudos permitiram o isolamento dos alcaloides warifteína, metilwarifteína e milonina (Figura 2), onde suas propriedades anti-inflamatórias e antialérgicas foram investigadas (BARBOSA-FILHO, J.M.; AGRA, N.F.; THOMAS, 1997).

Figura 2: Alcaloides naturais derivados de *Cissampelos sympodioides* Eichl



Fonte: (VIEIRA, 2014).

Warifteína e metilwarifteína são alcaloides do tipo bisbenzylisoquinolínicos e suas atividades antiasmáticas e antialérgicas já foram investigadas. Estudos já mostraram que a warifteína é capaz de promover um efeito anti-eosinofílico, como também promover a diminuição de leucotrienos cisteínicos (BEZERRA-SANTOS et al., 2006). Sua atividade também foi investigada em um modelo experimental de alergia induzida pelo extrato de *Blomia tropicalis*, e os resultados demonstraram atividade anti-inflamatória pela redução da migração de células totais, relacionada principalmente com a diminuição da migração de eosinófilos, além de reduzir a densidade tecidual de células inflamatórias no pulmão (CERQUEIRA-LIMA et al., 2010). A warifteína também apresenta efeito antialérgico por diminuir o título de IgE alérgeno específica, e também por inibir a primeira fase da hipersensibilidade imediata em animais sensibilizados com ovalbumina, que está relacionada diretamente com o processo edematogênico (COSTA et al., 2008). Em relação à rinite alérgica, um estudo já mostrou que o tratamento por instilação nasal com warifteína reduz a produção de IgE e o número de mastócitos no tecido conjuntivo próximo à cavidade nasal de animais com rinite, além de reduziu a produção de muco no epitélio escamoso proximal nasal, devido a diminuição da hiperplasia e hipertrofia das células caliciformes, possuindo um efeito antialérgico sobre a doença (VIEIRA et al., 2018).

Os efeitos da metilwarifteína também foram avaliados, e os resultados em estudos experimentais mostraram que o tratamento com esse alcaloide induz a diminuição da migração de células totais para a cavidade broncoalveolar, em função da diminuição de eosinófilos, como também diminui o infiltrado celular inflamatório pulmonar, além de inibir a síntese de muco pelas células caliciformes e a expressão de IL-13, além de inibir o aumento de linfócitos TH2, sendo também uma candidata promissora para contribuir no tratamento da asma e afecções respiratórias correlacionadas (VIEIRA, 2014).

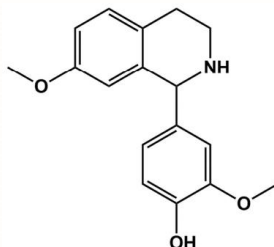
A milonina, por sua vez, é um alcaloide morfínâmico, e os seus achados experimentais também se mostram promissores (SILVA et al., 2017). Em um protocolo experimental de asma induzida por ovalbumina, o tratamento com esse alcaloide foi capaz de induzir a inibição da

migração de monócitos e eosinófilos para a cavidade broncoalveolar, bem como a síntese de muco pelas células caliciformes presentes no epitélio brônquico (VIEIRA, 2014). A milonina também apresenta eficácia terapêutica em protocolos experimentais de indução edematogênica com diferentes agentes flogísticos, apresentando ação antiedematogênica, diminuindo a migração de células inflamatórias, mantendo o número de mastócitos semelhantes aos de animais saudáveis e, principalmente, inibindo a liberação de histamina de mastócitos ativados, podendo sugerir que essa molécula pode atuar em processos alérgicos, diminuindo vários sinais clássicos, sendo também um candidato potencial para tratar alergias (ALVES et al., 2017).

- **Alcaloide sintético MHTP**

Estudos com o MHTP já mostraram que essa molécula apresentou importante efeito anti-inflamatório em cultura de macrófagos peritoneais, por diminuir a produção de óxido nítrico e também a produção/liberação de citocinas pró-inflamatórias, além de inibir a migração de leucócitos para o tecido pulmonar em um modelo experimental de lesão pulmonar aguda, e também atividade antiedematogênica (PACHECO DE OLIVEIRA et al., 2015).

Figura 3: Estrutura química do alcaloide sintético MHTP



Fonte: (PAIVA FERREIRA et al., 2018)

Porém, o que desperta interesse nesse alcaloide são estudos recentes que mostram sua eficácia em um protocolo experimental de inflamação pulmonar alérgica, onde o tratamento com MHTP foi capaz de regular negativamente a resposta T_H2 pelo aumento da expressão de interferon- γ (INF- γ), diminuindo a migração celular inflamatória de eosinófilos e células T $CD3^+ CD4^+$ para o tecido pulmonar inflamado, bem como as clássicas citocinas desse perfil, IL-4 e IL-13, diminuindo também o nível sérico IgE alérgeno específico. (PAIVA FERREIRA et al., 2018).

Embora os estudos sejam majoritariamente direcionados para o manejo da asma, os fatores compartilhados dentro da fisiopatologia, bem como a correlação imunológica com a RA, podem inferir que o tratamento pode contribuir para a melhora de ambas doenças, sendo

os alcaloides aqui citados, moléculas potenciais e favoráveis para uma possível inserção destes no tratamento da Síndrome da Asma e Rinite Alérgica Combinadas.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Diante dos achados, podemos inferir que os alcaloides naturais warifiteína, metilwarifiteína, milonina, derivados de *Cissampelos sympodialis* Eichl. e o alcaloide sintético MHTP, apresentam atividades farmacológicas importantes e interessantes para a imunomodulação da CARAS, classificando-se como moléculas com potencial promissor para o tratamento de doenças respiratórias alérgicas.

REFERÊNCIAS

ALVES, A. F. et al. Milonine, an Alkaloid of *Cissampelos sympodialis* Eichl. (Menispermaceae) Inhibits Histamine Release of Activated Mast Cells. **Inflammation**, ago. 2017.

BARBOSA-FILHO, J.M.; AGRA, N.F.; THOMAS, G. **Botanical, chemical and pharmacological investigation on *Cissampelos* species from Paraíba (Brazil).**

BEASLEY, R. et al. Inhaled Corticosteroid Therapy in Adult Asthma: Time for a New Therapeutic Dose Terminology. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, p. rccm.201810-1868CI, jan. 2019.

BEZERRA-SANTOS, C. R. et al. Anti-allergic properties of *Cissampelos sympodialis* and its isolated alkaloid warifiteine. **International Immunopharmacology**, v. 6, n. 7, p. 1152–1160, jul. 2006.

BJERMER, L. et al. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. **Allergy, Asthma & Clinical Immunology**, v. 15, n. 1, p. 24, dez. 2019.

CAZZOLA, M. et al. Bronchodilators in subjects with asthma-related comorbidities. **Respiratory Medicine**, v. 151, p. 43–48, maio 2019.

CERQUEIRA-LIMA, A. T. et al. Effects of *Cissampelos sympodialis* Eichl. and its Alkaloid, Warifiteine, in an Experimental Model of Respiratory Allergy to *Blomia tropicalis*. **Current Drug Targets**, v. 11, p. 1458–1467, 2010.

COSTA, H. F. et al. Warifiteine, a bisbenzylisoquinoline alkaloid, decreases immediate allergic and thermal hyperalgesic reactions in sensitized animals. **International Immunopharmacology**, v. 8, p. 519–525, 2008.

CROISANT, S. Epidemiology of Asthma: Prevalence and Burden of Disease. In: **Advances**

in **experimental medicine and biology**. [s.l: s.n.]. v. 795p. 17–29.

FAHY, J. V. Type 2 inflammation in asthma — present in most, absent in many. **Nature reviews. Immunology**, v. 15, n. 1, p. 57, 2015.

GBD 2015 CHRONIC RESPIRATORY DISEASE COLLABORATORS, J. B. et al. Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. **The Lancet. Respiratory medicine**, v. 5, n. 9, p. 691–706, set. 2017.

KHAN, D. A. Allergic rhinitis and asthma: Epidemiology and common pathophysiology. **Allergy and Asthma Proceedings**, v. 35, n. 5, p. 357–361, set. 2014.

KURUVILLA, M. E. et al. Epidemiology and risk factors for asthma. **Respiratory medicine**, v. 149, p. 16–22, mar. 2019.

LAMBRECHT, B. N.; HAMMAD, H. The immunology of asthma. **Nature Immunology**, v. 16, n. 1, p. 45–56, 2015.

LI, H. et al. Treatment of allergic rhinitis with CpG oligodeoxynucleotides alleviates the lower airway outcomes of combined allergic rhinitis and asthma syndrome via a mechanism that possibly involves in TSLP. **Experimental Lung Research**, v. 42, n. 6, p. 322–333, jul. 2016.

MAO, Z. et al. Transcriptional regulation on the gene expression signature in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. **Epigenomics**, v. 10, n. 2, p. 119–131, fev. 2018.

MARINHO, A. F.; BARBOSA-FILHO, J. M.; OLIVEIRA, E. J. A Validated Method for the Simultaneous Quantitation of Bioactive Alkaloid Markers in the Leaf Ethanolic Extract of *Cissampelos sympodioides* Eichl.: a Phenological Variation Study. **Phytochemical Analysis**, v. 23, n. 5, p. 426–432, set. 2012.

MCBRIEN, C. N.; MENZIES-GOW, A. The Biology of Eosinophils and Their Role in Asthma. **Frontiers in medicine**, v. 4, p. 93, jun. 2017.

MCCUSKER, C. et al. Site-specific sensitization in a murine model of allergic rhinitis: role of the upper airway in lower airways disease. **The Journal of allergy and clinical immunology**, v. 110, n. 6, p. 891–8, dez. 2002.

MIMS, J. W. Epidemiology of allergic rhinitis. **International Forum of Allergy & Rhinology**, v. 4, n. S2, p. S18–S20, set. 2014.

NAGHAVI, M. et al. Global, regional, and national age-sex specific all-cause and cause-specific mortality for 240 causes of death, 1990-2013: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. **The Lancet**, v. 385, n. 9963, p. 117–171, 2015.

PACHECO DE OLIVEIRA, M. T. et al. Synthesis, toxicity study and anti-inflammatory effect of MHTP, a new tetrahydroisoquinoline alkaloid. **Immunopharmacology and**

Immunotoxicology, v. 37, n. 4, p. 400–412, 2015.

PAIVA FERREIRA, L. K. D. et al. MHTP, 2-Methoxy-4-(7-methoxy-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolin-1-yl) phenol, a Synthetic Alkaloid, Induces IFN- γ Production in Murine Model of Ovalbumin-Induced Pulmonary Allergic Inflammation. **Inflammation**, 2018.

PAIVA FERREIRA, L. K. D. et al. Combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS). **International Immunopharmacology**, v. 74, p. 105718, 1 set. 2019.

PAWANKAR, R. Allergic rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome? **Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 36, n. 1, p. 1–4, jan. 2006.

PILLSBURY, H. C. et al. The workforce in otolaryngology-head and neck surgery: moving into the next millennium. **Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery**, v. 123, n. 3, p. 341–56, set. 2000.

PIUVEZAM, M. R. et al. Cissampelos sympodialis Eichl. leaf extract increases the production of IL-10 by concanavalin-A-treated BALB/c spleen cells. **Journal of ethnopharmacology**, v. 67, n. 1, p. 93–101, out. 1999.

SILVA, L. R. et al. Milonine, a Morphinandienone Alkaloid, Has Anti-Inflammatory and Analgesic Effects by Inhibiting TNF- α and IL-1 β Production. **Inflammation**, ago. 2017.

TARAMARCAZ, P.; GIBSON, P. G. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. **Clinical and experimental allergy : journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology**, v. 34, n. 12, p. 1883–9, dez. 2004.

VIEIRA, G. C. Análise celular e molecular do efeito da instilação nasal do extrato das folhas de Cissampelos sympodialis Eichl (Menispermaceae) e seus alcaloides no processo alérgico experimental. **Universidade Federal da Paraíba**, v. Tese, n. Doutorado, fev. 2014.

VIEIRA, G. C. et al. Warifteine , an alkaloid of Cissampelos sympodialis , modulates allergic profile in a chronic allergic rhinitis model. **Revista Brasileira de Farmacognosia**, v. 28, n. 1, p. 50–56, 2018.

WANG, X. et al. Potent ameliorating effect of Hypoxia-inducible factor 1 α (HIF-1 α) antagonist YC-1 on combined allergic rhinitis and asthma syndrome (CARAS) in Rats. **European Journal of Pharmacology**, v. 788, p. 343–350, 2016.

WYNN, T. A. Type 2 cytokines: mechanisms and therapeutic strategies. **Nature Reviews Immunology**, v. 15, n. 5, p. 271–282, 17 maio 2015.

YU, S. et al. **Innate lymphoid cells and asthma** **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, abr. 2014.