

# La terapia topica delle infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore: quali novità?

Barberi S,<sup>1</sup> Di Mauro D<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Responsabile S.S. Asma e Malattie Polmonari Pediatriche  
ASST Fatebenefratelli-Sacco  
P.O. Fatebenefratelli e Oftalmico

<sup>2</sup> Pediatra, AUSL Parma

## Parole chiave

infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore, soluzioni saline, acido ialuronico, device per la nebulizzazione

## Key words

upper recurrent respiratory tract infections, saline solutions, hyaluronic acid, nebulization devices

## Riassunto

Le infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore in ambito pediatrico rappresentano un problema rilevante, dal punto di vista sia farmaco-economico, sia sociale. Ad oggi, l'impiego di terapie topiche per il trattamento di questi disturbi è considerato un progresso, poiché in grado di ridurre gli eventi avversi sistemici senza rinunciare al miglioramento della sintomatologia. L'acido ialuronico si è rivelato una molecola promettente: somministrato in associazione a una soluzione salina ipertonica si è dimostrato efficace nel ridurre gli episodi e la gravità delle infezioni respiratorie nei pazienti pediatrici. È necessario però ricordare che anche il device di somministrazione della terapia ha la sua importanza e che la scelta del sistema di somministrazione più efficace e adatto allo scopo è altrettanto importante ai fini del successo terapeutico.

## Abstract

Inflammatory disease of upper airway in pediatric population represents a social problem for both the pharmaco-economic impact and the burden for the family. To date, the use of topical therapies represents a significant therapeutic progress because they are able to reduce systemic side effects, without affecting treatment efficacy. Topical hyaluronic acid is a promising molecule: it proved its efficacy in children with respiratory infections when administered in association to a hypertonic saline solution. It is important to remember that also the nebulization device plays an important role: the right choice of the device can be as important as the drug for the treatment success.

## Introduzione

Le infezioni respiratorie sono le malattie più diffuse e più frequenti nei bambini e negli adolescenti, nonché uno dei motivi più comuni per visite mediche e ricovero ospedaliero. Nei primi 3 anni di vita infatti i bambini vanno incontro ad almeno 8 episodi di infezioni respiratorie l'anno, numero che scende a 6 se si considerano i bambini tra i 3 e i 6-7 anni.<sup>1</sup> Questi episodi infettivi mostrano inoltre una chiara stagionalità, con un picco durante il periodo autunnale e invernale.<sup>2</sup>

La maggiore suscettibilità alle infezioni respiratorie dei bambini, in particolare molto piccoli, rispetto agli adulti è da ricondurre alle differenze anatomiche del tratto respiratorio delle due popolazioni, tuttavia altri fattori, principalmente di tipo immunologico e ambientale, influiscono sull'insorgenza di questi disturbi.

La risposta immune dei bambini è infatti ancora largamente immatura, a differenza di quella degli adulti, nei quali il sistema immunitario è completamente sviluppato:<sup>3</sup> questo significa che, quando incontra un patogeno per la prima volta, il sistema immunitario dei piccoli per sviluppare una risposta efficiente impiega più tempo. Dunque, una delle cause della vulnerabilità del bambino è il suo stesso essere bambino, un organismo in crescita che impara ammalandosi.<sup>4</sup> È inoltre opportuno ricordare che l'immissione precoce in comunità (bambini che frequentano l'asilo nido o la scuola materna) e il fumo passivo (con effetto ciliostatico) rappresentano i principali fattori di rischio di infezione respiratoria acuta.<sup>1</sup>

Anche la parità è un elemento da non sottovalutare: i secondogeniti infatti sembrano ammalarsi più frequentemente rispetto ai primogeniti e, in generale, il numero di fratelli presenti in famiglia influisce in maniera proporzionale sulla frequenza delle infezioni respiratorie.<sup>3</sup>

## Infezioni respiratorie: qualche definizione

Le infezioni respiratorie sono classificabili in base alla loro sede: distinguiamo



pertanto infezioni delle *alte vie respiratorie* (cavità nasali e faringe) e infezioni delle *medie e basse vie respiratorie* (laringe, trachea, bronchi, polmoni).

Le infezioni delle alte vie respiratorie colpiscono primariamente le vie aeree sopra al laringe. Le più comuni sono: rinite e rinosinusite, otite media acuta, faringotonsillite acuta (Box 1, pag. 40).<sup>1</sup>

## Infezioni respiratorie: un problema in aumento, con conseguenze socio-sanitarie importanti

Secondo il *Global Burden of Disease Study*,<sup>5</sup> i casi di infezione delle vie aeree superiori sono in aumento.

Si tratta di una vera e propria epidemia che, per la prevalente modesta severità dei sintomi, non trova sempre adeguata considerazione. Ma il problema esiste ed è rilevante se si considera, oltre alla gravità del disturbo, anche il punto di vista della famiglia, che si trova a dover affrontare un elevato numero di episodi infettivi nel giro di poco tempo: le infezioni respiratorie sono frequente causa di perdita di giornate lavorative dei genitori e inducono pertanto costi diretti e indiretti per l'assistenza del bambino malato. Le infezioni respiratorie sono inoltre responsabili di più di un terzo delle assenze scolastiche.<sup>4</sup>

È anche necessario sottolineare come,

nonostante solo una minoranza di tali condizioni sia imputabile a infezioni batteriche, le infezioni del tratto respiratorio superiore sono la causa più frequente di prescrizione di antibiotici nei soggetti non ospedalizzati: il loro impatto è quindi notevole, sia sulle prescrizioni farmaceutiche, sia sul consumo di farmaci da banco.<sup>2</sup> L'uso eccessivo e inappropriato degli antibiotici nelle infezioni del tratto respiratorio superiore, oltre che un costo per i servizi sanitari, rappresenta un problema per la salute del paziente: oltre alla possibilità di reazioni avverse, l'uso inappropriato degli antibiotici è infatti correlato ad aumento delle resistenze agli stessi.<sup>6</sup>

Nel Box 2 (pag. 41) sono riportati alcuni consigli da fornire alle famiglie per far fronte alla gestione quotidiana delle infezioni respiratorie superiori.<sup>2</sup>

## Terapia topica delle infezioni respiratorie

La ricerca in questi anni si è fortemente concentrata sullo studio di trattamenti ad azione topica per ridurre effetti collaterali delle terapie sistemiche e migliorare la sintomatologia.

### Soluzioni saline

Una strategia frequentemente adottata per prevenire e/o ridurre la sintomatologia delle infezioni respiratorie, soprat-

**Box 1. Le più diffuse infezioni delle alte vie respiratorie. Da 1.**

**Rinite e rinosinusite**

La rinite è un processo infiammatorio a carico della mucosa nasale su base infettiva o allergica. La rinite acuta infettiva, o raffreddore comune, è la più frequente delle malattie delle vie aeree del bambino. A differenza dell'adulto, nel bambino la flogosi acuta a carico della mucosa nasale si può estendere alla mucosa dei seni paranasali, all'orecchio medio e alla mucosa del faringe. I virus sono gli agenti eziologici più frequenti, ma talvolta è possibile riscontrare una sovrainfezione batterica. È solitamente di breve durata e a risoluzione spontanea.

Con rinosinusite si definisce invece un processo infiammatorio che colpisce uno o più seni paranasali, solitamente secondario allo sviluppo della rinite. Gli osti dei seni si aprono per ciascun lato nei meati superiore e medio del naso e, attraverso questi, le secrezioni si riversano in cavità nasale. Per il fisiologico funzionamento dei seni sono indispensabili tre condizioni:

- pervietà degli osti;
- normale funzionamento dell'apparato mucociliare;
- fluidità delle secrezioni.

La ritenzione di secrezioni nelle cavità nasali è dovuta all'alterazione di uno di questi tre elementi. Finché la flogosi indotta dalla rinite è modesta e l'ostio che mette in comunicazione ogni seno paranasale con le cavità nasali rimane pervio, la malattia si manifesta unicamente con i sintomi di un comune raffreddore. Se tuttavia l'infiammazione è intensa, l'edema che ne deriva può condurre alla chiusura dell'ostio e alla conseguente completa separazione dei seni interessati dalle cavità nasali. Nel seno escluso dalla comunicazione con le cavità nasali, l'essudato non viene più rimosso e la flora batterica trova terreno ideale per divenire patogeno. Il trattamento delle sinusiti batteriche acute è empirico. Nei soggetti con forme non gravi è opportuno adottare la strategia della "vigile attesa" poiché il 60% di questi disturbi si risolve spontaneamente. Per ridurre la sintomatologia, che può comunque risultare fastidiosa, è suggeribile somministrare farmaci sintomatici (analgesici, decongestionanti o soluzioni saline per favorire il drenaggio dei seni congesti). Nei soggetti con forme gravi (dolore da moderato a severo e  $T > 38,3^{\circ}\text{C}$ ) va effettuato il trattamento antibiotico.

**Otite Media Acuta (OMA)**

L'otite media è una delle più comuni patologie dell'infanzia, uno dei principali motivi di visita dal pediatra e la più frequente indicazione alla prescrizione di antibiotici. L'incidenza è massima nel secondo semestre di vita e, successivamente, si riduce fino a raggiungere valori simili all'adulto intorno al 5° - 6° anno. La patogenesi dell'otite media è strettamente correlata a due fattori: la struttura della tuba di Eustachio e la presenza di patogeni nel rinofaringe. Nel bambino, rispetto all'adulto, la tuba di Eustachio è più orizzontale, di diametro inferiore e più corta: questo comporta una più facile risalita delle secrezioni dal rinofaringe verso il cavo timpanico e un più difficile drenaggio dell'effusione.

Gli obiettivi del trattamento nell'otite media acuta includono la risoluzione dei sintomi e la riduzione della ricorrenza. La gestione della OMA dovrebbe includere un'iniziale valutazione del dolore la cui gestione nelle prime 24 ore dovrebbe essere affrontata a prescindere dall'uso di antibiotici.

**Faringotonsillite Acuta**

Per faringotonsillite acuta si intende un processo infiammatorio a carico dell'orofaringe e/o delle tonsille. L'interesse del pediatra per l'eziologia delle faringiti è legato alla necessità di stabilire se si tratti di un'infezione acuta da Streptococco β-emolitico di gruppo A (SBEGA), l'unico tra i germi coinvolti nella patologia a richiedere trattamento antibiotico. Lo SBEGA è ritenuto responsabile del 37% dei casi di faringite acuta nei bambini di età superiore ai 5 anni. L'esordio di faringite virale può essere più graduale e i sintomi spesso includono rinorea, tosse, diarrea, raucedine. È un disturbo che insorge frequentemente sia tra i bambini sia tra gli adolescenti.

tutto delle vie aeree superiori, è rappresentata dai lavaggi nasali con soluzioni saline. Esistono diversi tipi di soluzioni saline per lavaggi nasali, ma, essenzialmente, si distinguono in due categorie.<sup>7</sup>

- Soluzioni isotoniche (la comune "fisiologica" che ha un contenuto di NaCl di circa 9 g/L).

Grazie alla loro isotonicità rispetto ai fluidi corporei trovano un buon impiego nella detersione delle mucose attuando un effetto meccanico di pulizia della

mucosa nasale, rimuovendo le impurità dell'aria, gli allergeni e accelerando così i processi di guarigione in corso di infezioni.<sup>7</sup> Sono utilizzate quotidianamente o per lunghi periodi.

- Soluzioni ipertoniche a contenuto di sale superiore a 9 g/L.

Quelle impiegate più di frequente presentano concentrazioni di NaCl intorno ai 30 g/L (3%). Soluzioni più concentrate, intorno al 7%, sono utilizzate per la terapia della fibrosi cistica.<sup>7</sup>

La soluzione ipertonica è osmoticamente attiva, richiama acqua dalla sottomucosa e ripristina la clearance mucociliare mediante un'azione meccanica; inoltre, stimola il riflesso della tosse, esercitando così un'azione espettorante e favorendo il distacco del muco dalla superficie delle vie aeree.<sup>7</sup>

Altre attività scientificamente dimostrate delle soluzioni ipertoniche includono un'azione immuno-modulatrice e antiinfiammatoria, grazie alla riduzione

## Box 2. Suggerimenti per una gestione più efficiente delle infezioni respiratorie delle prime vie aeree. Da 2,4.

- Impostare una **buona comunicazione con i genitori** per anticipare la tipologia e la durata dei sintomi e rassicurarli sul fatto che questo tipo di infezioni sono, nella maggior parte dei casi, clinicamente modeste e si risolvono spontaneamente
- Consigliare di somministrare un **adeguato apporto di liquidi**
- **Impiegare in maniera oculata i farmaci** di supporto per il controllo della febbre e degli altri sintomi
- **Disincentivare l'esposizione al fumo** passivo e agli inquinanti ambientali
- Educare a una **corretta igiene**, soprattutto delle mani

### *A livello più generale, per la prevenzione dei fattori di rischio individuali*

- Promuovere l'**allattamento materno**
- Sensibilizzare i genitori riguardo all'importanza di una **nutrizione completa e salubre**
- Sugerire, quando possibile, di **ritardare l'inserimento in comunità**

dei livelli di IL-8, acido arachidonico e leucotrieni a livello dei neutrofilii. Inoltre questi presidi attivano direttamente le chinasi SGK1 che stabilizzano l'interleuchina 23R e il fenotipo di Th17, fondamentali nella risposta alle infezioni.<sup>7</sup>

Studi clinici riportati in letteratura hanno dimostrato l'efficacia delle soluzioni ipertoniche in diversi setting clinici.<sup>8-10</sup>

La soluzione ipertonica è risultata inoltre superiore alla isotonica nell'eliminare i sintomi della congestione nasale, della rinorrea e della tosse nelle sinusiti croniche e dovrebbe pertanto essere considerata come terapia di prima scelta, insieme ai corticosteroidi, nel trattamento di questi disturbi.<sup>7</sup>

La superiorità della soluzione ipertonica rispetto all'isotonica è stata inoltre riscontrata in studi condotti su pazienti affetti da rinite allergica: anche in questo setting andrebbe quindi inclusa nell'arsenale terapeutico disponibile.<sup>7</sup>

### **Acido ialuronico**

L'acido ialuronico (HA) è un polisaccaride naturale, formato da una catena lineare di frammenti di acido D-glucuronico ed N-acetilglucosamina.<sup>7,11</sup> È uno dei costituenti principali della matrice extracellulare del tessuto connettivo, del liquido sinoviale, del tessuto mesenchimale embrionale, dell'umor vitreo, della pelle e di molti altri organi e tessuti. L'acido ialuronico ha diverse funzioni fisiologiche: è un componente strutturale importan-

te della barriera cutanea e connettivale e interviene nella morfogenesi di diversi organi e apparati.<sup>7,11</sup>

È inoltre presente sulla superficie delle vie aeree, rappresentando un componente fondamentale delle secrezioni fisiologiche e presentando pertanto un ruolo fondamentale nell'omeostasi della fisiologia dell'apparato respiratorio, specialmente a livello delle vie aeree superiori.<sup>11</sup>

L'acido ialuronico è una macromolecola igroscopica e le sue soluzioni sono altamente osmotiche; la sua conformazione chimica è in grado di formare uno "scheletro" a cui si legano diversi proteoglicani solforati. Queste strutture possono arrivare ad avere dimensioni notevoli e sono in grado di inglobare grandi quantità di acqua e ioni, promuovendo l'idratazione e il turgore dei tessuti. A livello della mucosa nasale l'acido ialuronico è principalmente coinvolto nella regolazione del tono vasomotorio e nella secrezione delle ghiandole sieromucose, contribuendo in modo significativo alla difesa della mucosa, stimolando la clearance ciliare e mantenendo gli enzimi importanti per l'omeostasi nella superficie apicale.<sup>7,11</sup>

In base al peso molecolare l'acido ialuronico può avere differenti azioni: quello a basso peso molecolare (<300 kD) promuove la proliferazione cellulare ed è coinvolto nell'attivazione dell'infiammazione; l'acido ialuronico ad elevato

peso molecolare (1000 kD) viene invece degradato dai radicali liberi e da altri enzimi durante la risposta infiammatoria e sopprime la risposta immune, regolando l'eccesso di flogosi. L'acido ialuronico stimola inoltre il battito ciliare delle cellule dell'apparato bronchiale.<sup>11</sup>

Di fondamentale importanza è anche la sua azione emolliente e ristrutturante: l'acido ialuronico è infatti in grado di promuovere l'angiogenesi e la riparazione delle ferite.<sup>7</sup>

Dal punto di vista clinico l'acido ialuronico viene impiegato in diversi ambiti della medicina, senza controindicazioni né eventi avversi o interazioni con altri farmaci documentati.<sup>11</sup> Studi recenti hanno suggerito che questa molecola possa essere considerata un valido strumento da impiegare anche nelle patologie dell'apparato respiratorio.

Il gruppo di lavoro di Torretta<sup>12</sup> ha condotto uno studio su 116 bambini con otite media ricorrente o infiammazione cronica dell'orecchio e adenoiditi croniche, dividendoli in 2 gruppi: il gruppo di controllo ha ricevuto 3 ml di soluzione salina con doccia nasale una volta al giorno per 15 giorni al mese per 3 mesi; il gruppo sperimentale riceveva, con le stesse modalità dell'altro gruppo, anche 9 mg di acido ialuronico. I due gruppi sono stati esaminati dopo il trattamento con otoscopia e audiometria per valutare i risultati dei trattamenti: il gruppo sperimentale ha mostrato risultati de-

cisamente migliori, suggerendo che il protocollo di trattamento impiegato in questo studio possa essere impiegato in maniera complementare alle terapie tradizionali per la cura e la prevenzione di queste patologie.<sup>12</sup>

Una recente revisione dei dati, condotta dal prof. Casale e collaboratori, ha analizzato i dati di 4 studi in cui l'acido ialuronico è stato impiegato nelle infezioni del tratto respiratorio superiore e nella fibrosi cistica. L'analisi ha messo in evidenza come l'acido ialuronico possa giocare un ruolo importante nel trattamento dei bambini affetti da queste patologie, prevenendo riacutizzazioni e ricadute, con un effetto positivo percepibile anche sulla loro qualità di vita.<sup>11</sup>

I dati emersi da questa analisi permettono inoltre di affermare che l'acido ialuronico per uso topico in associazione a una soluzione salina ipertonica migliora significativamente la tollerabilità e la gradevolezza rispetto alla sola somministrazione di soluzione ipertonica e riduce gli eventi avversi correlati all'inalazione di soluzione ipertonica nei bambini affetti da fibrosi cistica.<sup>11</sup>

**I device per la somministrazione: un aspetto da non sottovalutare**

Le cavità nasali, al loro interno, presentano irregolarità che permettono di riscaldare, purificare e umidificare l'aria ispirata. La fossa nasale ha un volume relativamente importante e una forma di piramide a base posteriore: è quindi facilmente comprensibile come sia tutt'altro che semplice riuscire a "bagnare" in maniera uniforme e agevole le fosse nasali. La distribuzione di una sostanza inoculata nelle cavità rino-sinusali dipende da diversi fattori come la quantità di sostanza, la viscosità della stessa, la posizione che il paziente assume durante l'inoculazione ma, soprattutto, dal tipo di nebulizzazione, in particolare dal diametro delle particelle nebulizzate.

I device disponibili utili alla somministrazione topica nasale sono essenzialmente due: gli spray predosati e la

nebulizzazione nasale con gli apparecchi per aerosol. Dal punto di vista della compliance lo spray è sicuramente quello più gradito a genitori e bambini, ma l'efficacia della nebulizzazione nasale è senza dubbio migliore.<sup>7</sup>

Lo spray nasale permette la nebulizzazione di particelle di grosso diametro (in media circa 50 µm), una dimensione eccessiva per raggiungere omogeneamente la mucosa di tutte le cavità nasali; pertanto introducono poco prodotto, che si localizza essenzialmente nelle zone più anteriori e basse delle vie nasali, fino alla testa del turbinato inferiore.<sup>7,11</sup>

Per aumentare la quantità di sostanza nella sezione superiore delle cavità nasali e nei seni paranasali è richiesto un tipo di nebulizzazione che raggiunga le cavità rino-sinusali e il complesso osteomeatale, sito cruciale per il drenaggio sinusale; perciò è necessaria una nebulizzazione con particelle molto più piccole, tra i 10 e 20 µm.<sup>11</sup> Alcuni tra i nebulizzatori nasali attualmente in commercio sono in grado di far raggiungere alle soluzioni le porzioni più alte e posteriori delle fosse nasali, ga-

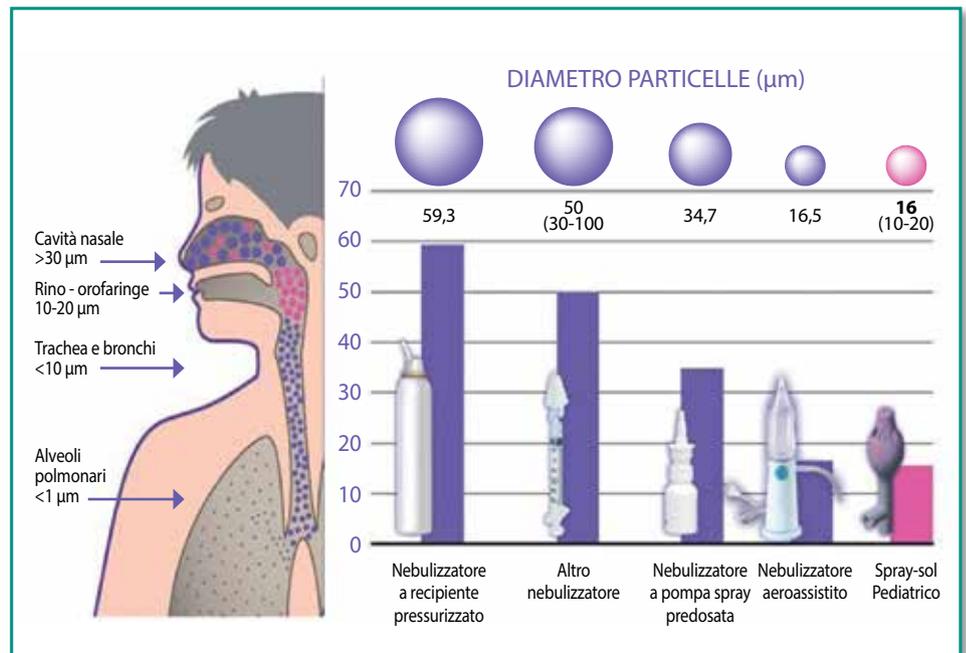
rantendo una distribuzione omogenea (Figura 1).<sup>7</sup>

I device più comunemente impiegati al momento sono:

- i dispositivi per irrigazione nasale, specialmente per il pavimento della cavità nasale e i turbinati inferiori;
- le *squeeze bottles*, che non sono in grado di arrivare alle porzioni superiori delle cavità nasali;
- i nebulizzatori aeroassistiti (Rinowash), che permette una buona distribuzione della soluzione nel complesso osteomeatale e nei turbinati medi grazie alla nebulizzazione di particelle molto piccole (10-20 µm); questo strumento risulta tuttavia costoso e scomodo.<sup>11</sup>

È stato recentemente sviluppato un nuovo device, specifico per le cavità rino-sinusali: lo Spray-sol pediatrico (Figura 2). Dal punto di vista del diametro delle particelle che nebulizza, la sua azione è sovrapponibile a quella di nebulizzatori aeroassistiti: è quindi in grado di raggiungere facilmente le zone meno accessibili delle cavità nasali, ma ha il vantaggio di essere maneggevole come uno spray.<sup>11</sup>

**Figura 1. Diametro medio delle particelle nebulizzate da dispositivi diversi e raggiungimento dei vari distretti dell'albero respiratorio. Modificato da 7.**



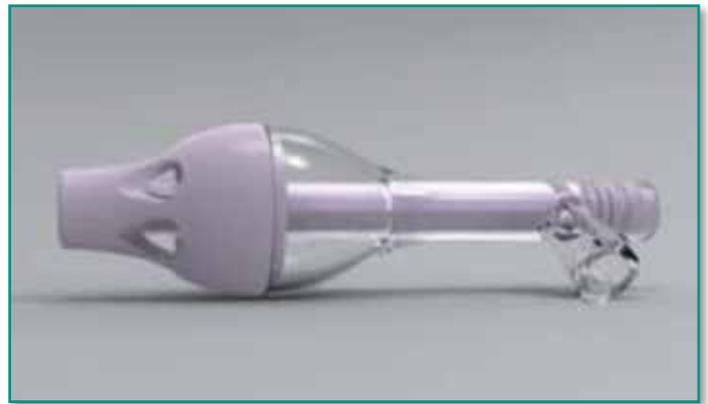
Altre caratteristiche specifiche di questo device includono:

- la piccola dimensione delle particelle nebulizzate (10-20 µm);
- la capacità di nebulizzare sostanze anche viscosi come un aerosol;
- i tempi brevi per la somministrazione (5 cc in pochi secondi);
- la maneggevolezza e la trasportabilità;
- la possibilità di riutilizzo;
- il costo contenuto.<sup>11</sup>

Inoltre, il suo impiego non prevede l'utilizzo di elettricità.<sup>11</sup>

La somministrazione di acido ialuronico e soluzioni ipertoniche, mediante questo device, dunque, potrebbe rivelarsi un metodo efficace per trattare i bambini con patologie ricorrenti del tratto respiratorio superiore.<sup>11</sup>

Figura 2. Il nebulizzatore Spray-sol pediatrico.



## Conclusioni

I dati analizzati evidenziano il ruolo antinfiammatorio e antimicrobico dell'acido ialuronico, caratteristiche che si associano ai già noti effetti riparativi, idratanti e protettivi sulla mucosa delle alte vie respiratorie. Inoltre l'acido ialuronico anche in associazione alla soluzione salina, ad oggi, non ha mo-

strato nessun effetto collaterale.<sup>7</sup> Tali presupposti sono ottimali per favorirne una maggiore diffusione in ambito pediatrico, soprattutto nella prevenzione e terapia delle infezioni ricorrenti; dal momento che l'efficacia della terapia non può però prescindere dall'impiego concomitante di un sistema di nebulizzazione altrettanto efficiente, che favo-

risca inoltre la compliance del paziente pediatrico, l'impiego di soluzioni a base di acido ialuronico nebulizzate attraverso il device Spray-sol pediatrico potrebbe rappresentare una strategia vincente per rispondere a queste esigenze e trattare in maniera efficace le infezioni ricorrenti del tratto respiratorio superiore nei bambini.<sup>11</sup>

## Bibliografia

1. Attardo D, Cimino C, Di Dio G et al. Infezione delle alte vie aeree in età pediatrica. *Rivista Italiana di Genetica e Immunologia Pediatrica* 2012; anno IV numero 2.
2. Agenzia Italiana del farmaco. Uso corretto degli antibiotici. Trattamento di supporto delle infezioni delle prime vie respiratorie nel bambino. *Bollettino di informazione sui farmaci* 2008;XV, n. 5:7-18. Visto in: [http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif5\\_08\\_ins\\_trattamento.pdf](http://www.agenziafarmaco.gov.it/allegati/bif5_08_ins_trattamento.pdf).
3. Panizon F. Infezioni respiratorie ricorrenti. *Medico e Bambino* pagine elettroniche 1999;2(5). Visto in: [https://www.medicoebambino.com/?id=pr9905\\_10.html](https://www.medicoebambino.com/?id=pr9905_10.html)
4. Terracciano L. Le infezioni respiratorie ricorrenti: vale ancora la pena parlarne? *Rivista di Immunologia e Allergologia Pediatrica* 2008;2:12-19.
5. GBD 2016 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet* 2017;390, No. 10100.
6. Filipetto FA, Modi DS, Beck Weiss L, Ciervo CA. Patient knowledge and perception of upper respiratory infections, antibiotic indications and resistance. *Patient Preferences and Adherence* 2008;(2):35-9.
7. Grimaldi V, Vella P, Moffa A et al. Cosa sappiamo dell'acido ialuronico? E delle soluzioni saline? Un gruppo di ricerca italiano ci aiuta a fare chiarezza. Visto in: <http://docplayer.it/66302190-Cosa-sappiamo-dell-acido-ialuronico-e-delle-soluzioni-saline-un-gruppo-di-ricerca-italiano-ci-aiuta-a-fare-chiarezza.html>
8. Garavello W, Somigliana E, Acaia Bet al. Nasal lavage in pregnant women with seasonal allergic rhinitis: a randomized study. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;151:137-41.
9. Marchisio P, Varricchio A, Baggi E. Hypertonic saline is more effective than normal saline in seasonal allergic rhinitis in children. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2012;25:721-30.
10. Bastier PL, Lechot A, Bordenave L, et al. Nasal irrigation: from empiricism to evidence-based medicine. A review. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis* 2015;132:281-5.
11. Casale M, Vella P, Moffa A et al. Hyaluronic acid and upper airway inflammation in pediatric population: A systematic review. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2016;85:22-6.
12. Torretta S, Marchisio P, Rinaldi V et al. Endoscopic and clinical benefits of hyaluronic acid in children with chronic adenoiditis and middle ear disease. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2017;274:1423-1429.