



Brazilian Journal of Otorhinolaryngology

www.bjorl.org.br

III Consenso Brasileiro sobre Rinites

São Paulo – 2012

Órgão Oficial da Associação Brasileira de
Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Brazilian Association of E. N. T. and Cervicofacial Surgery

75 (6)

Nov/Dez 2012

III Consenso Brasileiro sobre Rinites - 2012

Coordenadores

Dirceu Solé
Eulalia Sakano

Participantes

Álvaro A. Cruz
Antonio Carlos Pastorino
Evandro A. Prado
Fábio F. Morato Castro
João Ferreira de Mello Jr
João Negreiros Tebyriçá
José Eduardo Luitaif Dolci
Luc L. M. Weckx (in memorian)

Maria Cândida V. Rizzo
Monica A. Menon Miyake
Nelson A. Rosário Filho
Pedro Cavalcanti
Reginaldo R. Fujita
Renato Roithmann
Wilma T. Anselmo-Lima
Wilson T. Aun

Organização e Publicação

Gestão 2011

Dr. José Eduardo Lutaif Dolci
Diretor Presidente

Dra. Eulália Sakano
Diretora Secretária Geral

Dr. Salah Ali Osman
Diretor Tesoureiro

Gestão 2012

Dr. Marcelo Miguel Hueb
Diretor Presidente

Dr. Fábio Tadeu Moura Lorenzetti
Diretor Secretário Geral

Dr. Fabrizio Ricci Romano
Diretor Tesoureiro

Realização



Associação Brasileira de Alergia e
Imunopatologia



Associação Brasileira de Otorrinolaringologia
e Cirurgia Cérvico-Facial

SUMÁRIO

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA NASAL.....	6
1.1. NARIZ EXTERNO.....	6
1.2. CAVIDADE NASAL.....	6
1.2.1. Septo nasal.....	6
1.2.2. Parede lateral.....	6
1.2.3. Área olfatória.....	7
1.3. VASCULATURA E INERVAÇÃO.....	7
1.4. MUCOSA NASAL E BARREIRA MUCOCILIAR.....	7
1.4.1. Ultraestrutura.....	8
1.5. VIAS AÉREAS E DESENVOLVIMENTO OROFACIAL.....	8
2. RINITE.....	8
2.1. DEFINIÇÃO.....	8
2.2. CLASSIFICAÇÃO.....	8
3. RINITE ALÉRGICA.....	9
3.1. EPIDEMIOLOGIA DA RINITE ALÉRGICA NO BRASIL.....	10
3.2. QUADRO CLÍNICO.....	11
3.3. FATORES DESENCADEANTES.....	13
3.3.1. Aeroalérgenos.....	13
3.3.2. Irritantes da mucosa respiratória.....	14
3.3.3. Outros fatores associados.....	14
3.4. IMUNOPATOGENIA.....	14
3.5. RECURSOS DIAGNÓSTICOS.....	16
3.5.1. Diagnóstico etiológico.....	17
3.5.1.1. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata.....	17
3.5.1.2. Determinação de IgE sérica total e específica.....	17
3.5.1.3. Teste de provocação nasal.....	18
3.5.2. Avaliação da cavidade nasal.....	18
3.5.2.1. Citologia nasal.....	18
3.5.2.2. Exame bacteriológico e bacterioscópico.....	18
3.5.2.3. Testes para avaliação do olfato.....	18
3.5.2.4. Testes específicos da permeabilidade nasal.....	18
3.5.2.4.1. Rinomanometria computadorizada.....	19
3.5.2.4.2. Rinometria acústica.....	19
3.5.3. Avaliação por imagem.....	19
3.5.3.1. Radiografia simples.....	19
3.5.3.2. Tomografia computadorizada e ressonância magnética.....	19
3.5.4. Avaliação complementar.....	19
3.5.4.1. Biópsia nasal.....	19
3.6. COMORBIDADES.....	20
3.6.1. Rinoconjuntivite.....	20
3.6.2. Respirador bucal.....	20
3.6.3. Otites.....	20
3.6.4. Rinossinusite.....	20
3.6.5. Asma.....	20

3.7.	TRATAMENTO.....	22
3.7.1.	Medidas não farmacológicas.....	22
3.7.1.1.	Controle do ambiente.....	22
3.7.2.	Medidas farmacológicas.....	23
3.7.2.1.	Anti-histamínicos.....	23
3.7.2.2.	Descongestionantes.....	27
3.7.2.3.	Corticosteroides.....	28
3.7.2.3.1.	Corticosteroide tópico nasal.....	28
3.7.2.3.1.1.	Efeitos colaterais.....	30
3.7.2.3.2.	Corticosteroides sistêmicos.....	30
3.7.2.4.	Outros medicamentos.....	30
3.7.2.4.1.	Cromoglicato dissódico.....	30
3.7.2.4.2.	Brometo de Ipratrópio.....	30
3.7.2.4.3.	Antileucotrienos.....	30
3.8.	IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA.....	31
3.9.	SOLUÇÃO SALINA.....	32
4.	DESENVOLVIMENTO DE DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA.....	33
5.	OUTRAS RINITES.....	34
5.1.	RINITE INFECCIOSA.....	34
5.1.1.	Rinite viral aguda.....	34
5.1.2.	Rinite bacteriana aguda.....	35
5.1.3.	Rinite infecciosa crônica.....	35
5.1.3.1.	Específica.....	35
5.1.3.2.	Inespecífica.....	35
5.2.	OUTRAS FORMAS DE RINITE.....	35
5.2.1.	Rinite idiopática.....	35
5.2.2.	Rinite eosinofílica não alérgica (RENA).....	35
5.2.3.	Rinite hormonal.....	36
5.2.4.	Rinite induzida por drogas.....	36
5.2.5.	Rinite por irritantes.....	36
5.2.6.	Rinite associada à alimentação.....	37
5.2.7.	Rinite emocional.....	37
5.2.8.	Rinite atrófica.....	37
5.2.8.1.	Ozenosa.....	37
5.2.8.2.	Secundária.....	32
5.2.9.	Rinite secundária a variações anatômicas estruturais.....	32
5.2.10.	Pólipos nasais.....	32
6.	CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS.....	38
6.1.	RINITE ALÉRGICA LOCAL.....	38
6.2.	CRIANÇAS.....	39
6.3.	IDOSOS.....	39
6.4.	GESTANTE E NUTRIZ.....	40
6.5.	ATLETA.....	40
7.	TRATAMENTO CIRÚRGICO.....	41
8.	ADERÊNCIA AO TRATAMENTO.....	41
9.	REFERÊNCIAS.....	41

1. ANATOMIA E FISIOLOGIA NASAL

O nariz é o segmento mais anterior do trato respiratório superior, juntamente com os seios paranasais. Anatomicamente, pode ser dividido em **nariz externo** e **cavidade nasal**. Suas estruturas recebem a constante impactação do ambiente e de patógenos e, assim, o conhecimento detalhado da forma e função do nariz e seios paranasais é fundamental para o diagnóstico, prognóstico e tratamento das rinites.

1.1. NARIZ EXTERNO

O nariz externo é a porção do nariz que surge da face. Em forma de **pirâmide**, é composto por um esqueleto osteofibrocartilágneo com base nos processos frontais e alveolares da maxila e nos ossos nasais. O formato do nariz depende dos contornos nasais, determinados pela raiz, dorso e ápice nasal. A base da pirâmide nasal é formada pela abertura piriforme; o vértice, pela ponta nasal; e as bordas são os sulcos formados pelos encontros dos processos frontais e alveolares da maxila com as faces laterais do nariz externo e narinas.

A porção cartilaginosa do nariz externo é constituída por dois pares de cartilagens e por pequenas cartilagens acessórias. As **cartilagens alares maiores e menores** (respectivamente denominadas superior e inferior antes da Terminologia Anatômica de 2001), estão conectadas à **cartilagem do septo**, agora denominada ramo medial da cartilagem alar maior, em cada lado do plano sagital mediano.

Este arranjo determina a abertura da via aérea através do **átrio ou vestíbulo nasal**, que é recoberto por pele e apresenta **pelos ou vibrissas** que servem como primeira barreira de filtração do ar inspirado. Visto externamente, corresponde à **narina**, formada pela cartilagem alar menor. A região delimitada entre o septo cartilaginoso e as cartilagens alares maiores é chamada de **válvula nasal**, cuja área é responsável por cerca de 50% da resistência respiratória, gerando diferentes gradientes de pressão entre as vias aéreas e o ambiente e garantindo fluxo ventilatório adequado com baixíssimo gasto de energia. O ângulo e a área valvular nasal podem ser modificados pela ação dos músculos extrínsecos do nariz.

A acurada avaliação das válvulas nasais, tanto nos seus aspectos anatômicos como nos fluxos ventilatórios das vias aéreas superiores e inferiores, é da maior importância no estadiamento dos quadros obstrutivos nasais.

1.2. CAVIDADE NASAL

A cavidade nasal tem uma base inferior larga

(**assoalho**) e uma base superior estreita (**teto**), além de uma parede medial (**septo**) e uma parede lateral (**orbital**). Está subdividida medialmente em cavidades nasais direita e esquerda pelo septo nasal.

A coana (ou cóano) é a abertura posterior da cavidade nasal. Em formato oval, tem bordas ósseas formadas pelo **esfenoide**, abaixo da qual está o **vômer**, que participa do septo nasal. A área da espinha nasal posterior, na junção do vômer com os ossos palatinos, é muito importante para inserções fibromusculares do **palato mole**, onde deformidades contribuem para sintomatologia de ronco.

O limite posterior da coana é a **rinofaringe**, onde a continuidade da mucosa e a contiguidade de estruturas como os **óstios tubáreos** e a **tonsila faríngea** explicam sintomas auriculares, infecciosos e obstrutivos frequentemente concomitantes às rinites.

1.2.1. SEPTO

O septo nasal ósseo é formado superior e posteriormente pela lâmina perpendicular do etmoide; inferoanteriormente, pelo vômer, completados anteriormente pela cartilagem do septo, cartilagem quadrangular e espinha anterior da maxila. Alterações do crescimento das estruturas septais podem acarretar desvios com comprometimento da fisiologia nasal, causando ou agravando o quadro clínico da rinossinusite, cefaleia rinogênica, e SAOS (síndrome da apneia obstrutiva do sono).

O revestimento septal bilateral é feito por periósteo ou pericôndrio, submucosa e mucosa, sendo bastante rico em vasos e nervos, especialmente na região anteroinferior (plexo de Kiesselbach; área de Little). A ruptura de vasos nesta área é a principal causa das epistaxes anteriores relacionadas a prurido ou atrito ao assoar o nariz nas diversas rinites.

1.2.2. PAREDE LATERAL

A parede nasal lateral apresenta inúmeras saliências e depressões, além da presença de três importantes estruturas conhecidas como **conchas, turbinas ou cornetos nasais**. Anatomicamente, a concha inferior tem origem no osso maxilar, a concha média no osso etmóide e a concha superior nos ossos etmóides e esfenoides. As conchas inferiores e médias são as mais importantes na fisiologia nasal e anatomicamente estão divididas no sentido anteroposterior em: cabeça, corpo e cauda. Na visão coronal apresentam duas faces: medial ou septal, que se relaciona com o septo nasal, e lateral ou meatal, que se relaciona com os respectivos **meatos**. As conchas nasais têm a capacidade de aumentar o volume da mucosa nasal e regular o fluxo respiratório, facilitando o condicionamento, filtração, umidificação e aquecimento do ar inspirado, que será levado aos alvéolos pulmonares.

O **ducto nasolacrimal** tem sua abertura no meato inferior, enquanto que no médio encontramos as aberturas dos seios frontal, maxilar e células etmoidais anteriores, além do processo unciforme, do hiato semilunar e da bolha etmoidal. Estas estruturas formam o **complexo óstioameatal**. As células etmoidais posteriores e o seio esfenoidal drenam diretamente no recesso esfenotmoidal, que se localiza abaixo e medial à concha superior.

1.2.3. ÁREA OLFATÓRIA

No teto da cavidade nasal, nas porções superiores do septo e da parede lateral situa-se uma mucosa especializada, chamada **olfatória** ou pituitária. Ela contém ramos terminais do nervo olfatório, que passam através da lâmina crivosa do etmoide, para alcançar o bulbo olfatório.

Os impulsos nervosos são enviados ao córtex cerebral provenientes do bulbo olfatório e com conexões no tálamo interrelacionadas com os estímulos gustativos. Alterações do olfato e do paladar podem estar relacionadas com deformidades nasosseptais, polipose nasal e congestão nasal crônica decorrente de rinites alérgicas e não-alérgicas.

1.3. VASCULATURA E INERVAÇÃO

A mucosa nasal é rica em estruturas vasculares e nervosas. O suprimento sanguíneo provém das artérias carótidas externas e internas pelas artérias maxilares e oftálmicas, respectivamente. A artéria maxilar (previamente denominada artéria maxilar interna) continua com a artéria esfenopalatina, que se divide em artéria nasal lateral posterior e nasosseptal. Estas, por sua vez, entram na cavidade nasal ao nível do forame esfenopalatino próximo à cauda da concha média, emitindo inúmeros ramos por toda a extensão da mucosa nasal. Por outro lado, a artéria oftálmica emite dois ramos, que são as artérias etmoidais anterior e posterior, que atingem o nariz pelo teto dos ossos etmoidais e terminam em várias anastomoses e capilares que se juntam para formarem vênulas e veias.

Na intimidade das conchas médias e inferiores formam-se lagos venosos chamados plexos carvenosos, que são capazes de modificar a forma e o volume das conchas periodicamente, predominando unilateralmente. Este fenômeno é conhecido como ciclo nasal. Tais modificações no volume sanguíneo da mucosa nasal podem ser determinadas por estímulos extrínsecos ou intrínsecos, como: neurogênicos, alérgicos, físicos, químicos, inflamatórios e psicogênicos. A irrigação da pirâmide nasal é feita a partir das artérias faciais, infraorbitárias e supraorbitárias.

A drenagem linfática é feita principalmente para as regiões retrofaríngea e subdigástrica. O nariz é innervado pelos ramos oftálmicos e maxilares do nervo trigêmeo.

Em relação ao SNA, existe predomínio parassimpático. Fibras simpáticas, parassimpáticas e sensoriais são responsáveis pelas respostas aos estímulos da mucosa nasal com receptores adrenérgicos, colinérgicos e peptidérgicos. As fibras simpáticas têm origem na cadeia ganglionar simpática espinal e as parassimpáticas no núcleo salivar superior.

1.4. MUCOSA NASAL E BARREIRA MUCOCILIAR

A mucosa nasal é revestida predominantemente por epitélio colunar ciliado pseudoestratificado. Existem áreas de epitélio com metaplasia especialmente onde há embate da corrente aérea, além da área de epitélio olfatório. Na mucosa e submucosa, encontramos células basais, colunares, além de diferentes tipos de células inflamatórias, como linfócitos T e B, mastócitos, monócitos, neutrófilos, basófilos e eosinófilos.

O revestimento mucoso nasal é rico em células ciliadas cobertas por uma fina camada de muco, constituído por 95% de água, glicoproteínas (sialomucina, fucomucina e sulfomucina), enzimas (lisozima, lactoferrina), imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM, IgE), restos celulares e apresenta pH ligeiramente ácido. Este epitélio é rico em células caliciformes e glândulas seromucosas. Células serosas estão envolvidas na produção de fucomucinas, que compõem a fase aquosa do muco, ou “fase sol”, enquanto glândulas mucosas elaboram as sialomucinas e sulfomucinas que formam o fluido espesso da “epifase gel”.

O transporte mucociliar no aparelho respiratório ocorre graças às propriedades reológicas do muco (isto é, sua viscoelasticidade), ao batimento ciliar em ondas metacrônicas e ao acoplamento entre os cílios e o muco. Essas características dependem da integridade do epitélio ciliado e da lâmina própria. O batimento ciliar ocorre no sentido crâniocefálico e tem a finalidade única de transportar o muco fazendo com que sejam eliminadas as partículas insolúveis provenientes do meio externo a ele adsorvidas na epifase gel.

O mecanismo de batimento ocorre em duas etapas: *batimento efetivo* (quando o cílio está completamente estendido, promovendo a propulsão da epifase gel) e *batimento de recuperação* (momento em que retorna à posição inicial, mantendo-se próximo à superfície celular).

A depuração do transporte mucociliar é de fundamental importância na fisiopatologia das rinites. Alterações da mobilidade ciliar podem ser causadas por vários fatores, entre eles a discinesia ciliar, destruição ciliar transitória ou permanente, infecções agudas e crônicas, processos inflamatórios, desidratação grave, medicação tópica ou sistêmica e fibrose cística.

1.4.1. ULTRAESTRUTURA

Entre os elementos de ultraestrutura, destacam-se as ligações intercelulares. São elas as zônulas de adesão, desmossomos, hemidesmossomos, junção gap e junções firmes. Estas últimas, também conhecidas como *tight junctions* ou zônulas de oclusão, são ligações celulares que desempenham papel semipermeabilizante no espaço paracelular epitelial, como numa cerca ou barreira separando os compartimentos intra e extracelular. Isto mantém a integridade e controla as trocas entre estes ambientes. A manutenção desta “fronteira” é essencial para a proteção do organismo, de agentes nocivos.

As junções firmes são formadas por proteínas, dentre elas ocludinas e claudinas, passíveis da ação proteolítica de alérgenos como Der p 1 e diversos polens. Em pacientes alérgicos, as junções firmes se tornam mais frouxas nas conexões entre células caliciformes e entre

célula caliciforme - célula ciliada. Assim permitem às células dendríticas alcançar os antígenos e propiciam o extravasamento do líquido intracelular. Este processo também pode ocorrer nos processos inflamatórios, na exposição a substâncias tóxicas e em condições de hiperosmolaridade.

1.5. VIAS AÉREAS E DESENVOLVIMENTO OROFACIAL

O crescimento nasolaríngeo é direcionado inferiormente, à custa do rebaixamento do palato e aumento da altura da nasofaringe. A respiração oral por si só não é responsável pelo alongamento da face, influi também o espaço aéreo da nasofaringe e da orofaringe. Além disto, estudos sobre o crescimento facial em ratos comprovam que a obstrução nasal tem papel importante em muitos casos.

PONTOS IMPORTANTES

MORFOLOGIA E FISIOLOGIA NASAL

- Nariz externo e cavidade nasal
- Resistência nasal ao fluxo aéreo + ciclo nasal
 - 50% na válvula nasal
 - conchas nasais
- Epitélio colunar pseudoestratificado ciliado
- Ultraestrutura: *tight junctions*
- Transporte mucociliar
 - muco nasal: 95% de água
 - glicoproteínas, enzimas, imunoglobulinas, dentre outros

2. RINITE

2.1. DEFINIÇÃO

Rinite é a inflamação da mucosa de revestimento nasal, caracterizada pela presença de um ou mais dos seguintes sintomas: obstrução nasal, rinorreia, espirros, prurido e hiposmia.

2.2. CLASSIFICAÇÃO

As rinites podem ser classificadas com base em critérios clínicos, frequência e intensidade de sintomas, citologia nasal, e fatores etiológicos. Segundo a sua duração podem ser classificadas em: aguda, subaguda e crônica. A classificação etiológica parece ser a mais adequada, pois está diretamente relacionada à terapêutica (Tabela 1).

Tabela 1. Classificação das rinites segundo o fator etiológico.

INFECCIOSA

- Viral
- Bacteriana
- Fúngica

ALÉRGICA

NÃO ALÉRGICA¹

Induzida por drogas

- vasoconstritores tópicos (rinite medicamentosa)
- anti-inflamatórios não hormonais
- anti-hipertensivos
- psicotrópicos (antipsicóticos)
- cocaína
- Outras

Hormonal

Rinite eosinofílica não alérgica (RENA)

Rinite idiopática²

Rinite neurogênica²

- gustatória
- emocional
- irritantes (ar frio)
- senil

Rinite atrófica²

Rinite associada a refluxo gastroesofágico

OUTRAS

Rinite mista³

Rinite ocupacional⁴

- Alérgica
- Não alérgica

Rinite alérgica local⁵

- 1) múltiplos desencadeantes (20 a 50% das rinites crônicas);
- 2) mecanismo considerado predominantemente não inflamatório, principalmente por vias neuronais hiperativas;
- 3) associação de rinite não alérgica e rinite alérgica;
- 4) embora a maioria considere que possa ser mediada por fatores alérgicos e não alérgicos, para alguns representaria o passo inicial para a rinite alérgica;
- 5) resposta inflamatória exclusivamente nasal, classificada por alguns como rinite não alérgica e para outros como rinite alérgica local.

3. RINITE ALÉRGICA

É definida como inflamação da mucosa de revestimento nasal, mediada por IgE, após exposição a alérgenos e com os sintomas: obstrução nasal, rinorreia aquosa, espirros e prurido nasal. De acordo com a frequência de sintomas as rinites alérgicas anteriormente, eram classificadas como: sazonais ou perenes.

Segundo recomendação da iniciativa *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* (ARIA) e da Organização Mundial da Saúde (OMS), a classificação da rinite alérgica deve levar em consideração a duração (intermitente ou persistente) e a gravidade dos sintomas, incluindo aspectos de qualidade de vida (Figura 1). O diagnóstico diferencial das rinites está apresentado na Tabela 2.

Tabela 2. Condições que mimetizam as rinites.

ANORMALIDADES ANATOMICAS /ESTRUTURAIS

- Desvio de septo nasal
- Insuficiência da válvula nasal
- Atresia coanal
- Estenose narinária ou do orifício piriforme
- Hipertrofia de concha nasal inferior ou média
- Perfuração do septo nasal
- Anomalias crâniofaciais
- Traumáticas (fraturas e sinéquias)
- Síndrome do nariz vazio

HIPERTROFIA DE ADENOIDE

RINOSSINUSITE

PÓLIPOS NASAIS

DISCINESIA CILIAR

DEFEITO PRIMÁRIO DO MUCO

- Fibrose cística

DOENÇAS SISTÊMICAS AUTOIMUNES

- Lúpus eritematoso sistêmico
- Artrite reumatoide
- S. Sjögren
- Policondrite recidivante

DOENÇAS GRANULOMATOSAS

- Sarcoidose
- Wegener

FÍSTULA LIQUÓRICA

OUTRAS

- Tumores nasais ou do SNC
- Corpo estranho

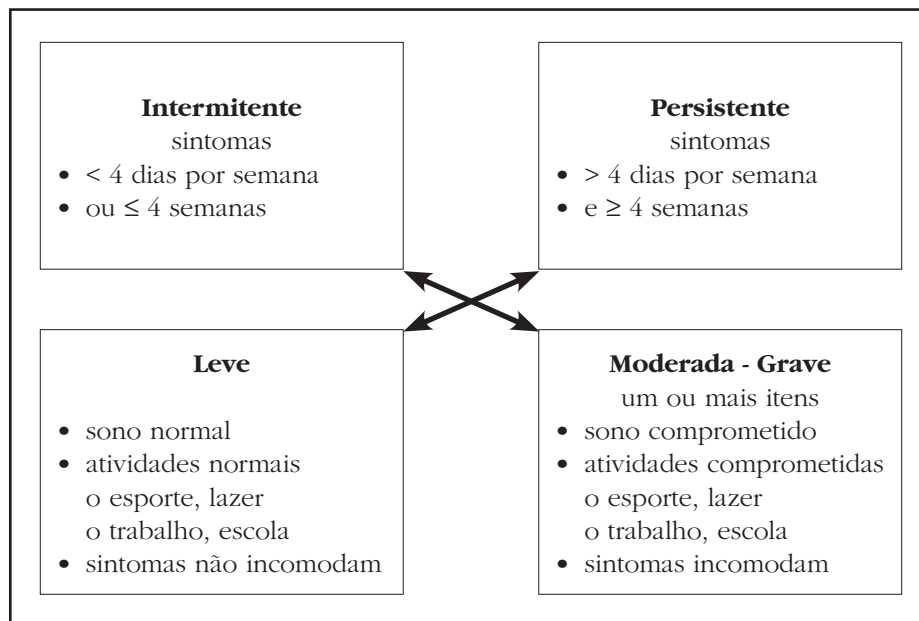


Figura 1. Classificação da Rinite Alérgica segundo ARIA - *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*(2001, 2008).

PONTOS IMPORTANTES	
DEFINIÇÃO DE RINITE ALÉRGICA	
<ul style="list-style-type: none"> • Inflamação da mucosa nasal mediada por IgE <ul style="list-style-type: none"> o obstrução nasal o rinorreia o espirros o prurido nasal 	

3.1. EPIDEMIOLOGIA DA RINITE ALÉRGICA NO BRASIL

A partir do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) e com o emprego de instrumento único e padronizado foram obtidos pela primeira vez dados de prevalência de rinite entre crianças e adolescentes brasileiros. Na primeira fase (Fase 1), finda em 1996, participaram do estudo ISAAC centros das cidades de Recife, Salvador, Uberlândia, Itabira, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre. Os resultados foram variáveis e as maiores taxas de prevalência de rinite foram documentadas nos grandes centros urbanos (Tabela 3).

Nas cidades das regiões Sul e Sudeste, as maiores prevalências de sintomas nasais ocorreram nos meses mais frios do ano (maio a agosto). Nas cidades do Nordeste não houve diferença na prevalência dos sintomas nasais segundo os meses do ano.

Passados sete anos da primeira fase do ISAAC realizou-se novo levantamento epidemiológico (Fase 3), houve aumento do número de centros participantes, num total de 20 centros, abrangendo todas as regiões do Brasil. A análise comparativa dos dados obtidos pelos centros que participaram dos dois estudos epidemiológicos não documentou o que vem sendo apontado pela literatura internacional sobre o aumento da prevalência da rinite (Tabela 3).

Tabela 3. Prevalência (%) de rinite e sintomas relacionados entre escolares brasileiros, segundo faixa etária, participantes do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*.

Questões	6 a 7 anos		13 a 14 anos	
	Fase 1	Fase 3	Fase 1	Fase 3
Sintomas nasais no último ano sem estar resfriado (rinite)	26,6 (20,2 a 33,8)	25,7 (19,3 a 39,8)	34,2 (24,1 a 46,0)	29,6 (17,4 a 47,4)
Sintomas nasais associados a olhos vermelhos e lacrimejamento (rinoconjuntivite alérgica)	12,8 (9,8 a 28,9)	12,6 (10,3 a 17,4)	18,0 (11,1 a 25,5)	15,6 (8,9 a 24,4)
Diagnóstico médico de rinite	19,9 (9,3 a 28,8)	19,3 (12,3 a 32,3)	25,7 (7,9 a 31,7)	21,4 (2,8 a 42,1)
Problema nasal interfere nas atividades diárias (rinite grave)	17,3 (13,2 a 20,2)	17,1 (13,2 a 26,0)	19,3 (15,1 a 24,2)	18,5 (10,1 a 31,1)

Tabela 4. Prevalência (%) de rinite alérgica por sintomas nasais e oculares nos últimos 12 meses e teste cutâneo alérgico positivo para ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* ou pólen *Lolium multiflorum*.

	Crianças	Adultos
	13-14 anos (n=3271)	>20 anos (n=3041)
Sintomas de rinoconjuntivite (últimos 12m)	912 (27,8%)	1431 (47%)
Teste cutâneo positivo para:		
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	400 (12,2%)	774 (25,4%)
<i>Lolium multiflorum</i>	61 (1,8%)	318 (10,4%)

Estudos apontam ser a frequência de formas persistentes de rinite responsáveis por até 20% de todas as formas de rinite alérgica. Em Curitiba, a prevalência de rinite alérgica persistente em crianças foi 12,2% e em adultos de 25,4% considerando sintomas nasoculares e sensibilização atópica ao *Dermatophagoides pteronyssinus*. A prevalência de polinose por gramíneas em crianças foi de 1,8% e em adultos de 10,4%, baseada em questionário e teste cutâneo positivo para *Lolium multiflorum* (Tabela 4).

Os ácaros do pó domiciliar são os principais agentes identificados como agentes etiológicos da rinite alérgica na população brasileira.

3.2. QUADRO CLÍNICO

O diagnóstico de rinite alérgica inclui a história clínica pessoal e familiar de atopia, exame físico e exames complementares. O diagnóstico é basicamente clínico, com associação de vários dos seguintes sintomas:

espirros em salva, coriza clara abundante, obstrução nasal e intenso prurido nasal.

O prurido nasal pode induzir ao hábito de fricção frequente do nariz com a palma da mão, gesto conhecido como “saudação alérgica”. Em crianças podem ocorrer episódios recorrentes de epistaxe relacionados à friabilidade da mucosa, episódios de espirros ou ao ato de assoar o nariz vigorosamente.

A rinite alérgica, em geral, acompanha-se de prurido e de lacrimejamento ocular, podendo ocorrer também prurido no conduto auditivo externo, palato e faringe. Vale ressaltar que, muitas vezes os sintomas que predominam são os oculares, como prurido ocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, fotofobia e dor local.

A obstrução nasal é queixa frequente, podendo ser intermitente ou persistente, bilateral ou unilateral, alternando com o ciclo nasal e tende a ser mais acentuada à noite. A congestão nasal grave pode interferir com a aeração e com a drenagem dos seios paranasais e tuba auditiva, resultando em cefaleia ou otalgia, respectivamente. Alguns pacientes também referem diminuição da acuidade auditiva ou sensação de ouvido tampado ou de estalidos durante a deglutição. A congestão nasal crônica acarreta respiração oral, roncos, voz anasalada e alterações no olfato. A respiração oral de suplência provoca irritação e secura na garganta.

Alguns pacientes apresentam sintomas sistêmicos, tais como: astenia, irritabilidade, diminuição da concentração, anorexia, náuseas e desconforto abdominal, sendo os três últimos sintomas secundários à deglutição de secreção nasal abundante. O sintoma de tosse pode estar presente.

Os sintomas de rinite alérgica podem ocorrer em qualquer idade, iniciando-se geralmente na infância. Na anamnese é importante investigar: a época de início do quadro, a duração, a intensidade e a frequência dos sintomas, a evolução dos sintomas e os fatores desencadeantes e/ou agravantes da rinite. Devem ser pesquisados ainda os medicamentos previamente prescritos, a frequência de uso, a resposta clínica obtida e os efeitos adversos. Estes dados fornecem elementos importantes para o diagnóstico e plano terapêutico.

Entre os antecedentes pessoais devem ser pesquisadas outras doenças alérgicas relacionadas à atopia (asma, conjuntivite alérgica e eczema atópico), traumatismos e intervenções cirúrgicas nasais, bem como investigar comorbidades que frequentemente acompanham a rinite alérgica, tais como: sinusites e otites de repetição.

O histórico familiar deve incluir a pesquisa de doenças atópicas. Na história social e nos hábitos de vida do paciente é necessário inquirir sobre tabagismo ativo e passivo, uso de drogas ilícitas, tipo e local de atividades de lazer e *hobbies*. O tabagismo e vários fatores relacionados a atividades recreativas (ex.: natação

em piscinas cloradas) atuam como potenciais agravantes da rinite alérgica.

A investigação detalhada das condições ambientais é ponto importante na avaliação clínica do paciente. O conhecimento do ambiente em que o paciente vive, incluindo o domicílio e a vizinhança, o ambiente profissional, a ida à creche e escola, quanto aos seguintes aspectos: idade do prédio ou da casa, ventilação, tipo de piso, presença de carpete ou tapete, cortinas, estantes, materiais e revestimentos de colchão, travesseiros e cobertores, convívio com animais de pelo, presença de baratas, tabagismo passivo, exposição a irritantes inespecíficos, (produtos de limpeza), aparelhos de ar condicionado e sua manutenção, plantas intradomiciliares, vegetação na área externa e poluentes extradomiciliares, deve ser investigado.

É necessária ainda a investigação sobre os demais aparelhos e sistemas, obtendo-se informações sobre condições clínicas coexistentes (ex.: alterações hormonais) e de medicações em uso (ex.: ácido acetilsalicílico e betabloqueadores). Estes dados são úteis no diagnóstico diferencial e no manejo terapêutico.

Finalmente, é essencial avaliar o quanto a rinite alérgica interfere na qualidade de vida do paciente em aspectos como alterações do sono, prejuízo no rendimento escolar ou profissional e limitação nas atividades de lazer ou esportivas.

Características faciais típicas estão presentes em grande número de pacientes com rinite alérgica, tais como: olheiras, dupla linha de Dennie-Morgan, prega nasal horizontal (causada pelo frequente hábito de coçar a narina com movimento para cima “saudação alérgica”), alterações musculoesqueléticas da face, entre outras.

O exame das cavidades nasais é essencial, sendo particularmente importante a rinoscopia anterior, que consiste na inspeção interna da cavidade nasal. É exame rápido e indolor realizado em consultório médico e que fornece informações importantes. A rinoscopia anterior deve ser realizada em todos os pacientes com queixas nasais. Para a sua realização são necessários: foco de luz, rinoscópio ou espéculo nasal, que se introduz na fossa nasal de baixo para cima e de forma perpendicular ao plano da face.

Deve-se observar o aspecto da mucosa da fossa nasal, analisando sua coloração, trofismo, vascularização e hidratação. Observar também a presença de rinorreia e suas características (mucosa, aquosa, purulenta, sanguinolenta), assim como a forma e o tamanho das conchas nasais, o grau de obstrução, a coloração e a presença de edema de mucosa. Nos casos de rinite alérgica em geral a mucosa nasal é pálida, edemaciada e com abundante secreção clara. A mucosa está geralmente avermelhada na presença de infecções ou do uso abusivo de vasoconstritor tópico (rinite medicamentosa) ou irritantes (cocaína). A formação de crostas pode sugerir rinite atrófica ou doença sistêmica.

3.3. FATORES DESENCADEANTES

A ocorrência dos sintomas de rinite alérgica pode ser sazonal ou perene. Os sintomas sazonais estão relacionados principalmente à sensibilização e à exposição a polens. Quando a sensibilização e exposição aos alérgenos for diária ou perene (ex: ácaros da poeira domiciliar), os sintomas ocorrerão ao longo de todo o ano. Eles poderão ser persistentes ou intermitentes, de acordo com a maior ou menor exposição aos alérgenos em questão e a gravidade do caso. Em nosso país, a rinite alérgica por sensibilização a ácaros e/ou fungos tem o seu curso clínico agravado nos períodos de outono/inverno, pelas condições climáticas favoráveis à proliferação dos mesmos. Nos casos de exposição ocupacional, os sintomas estão presentes nos dias de trabalho, ocorrendo melhora clínica nos feriados e finais de semana.

Os aeroalérgenos, em geral, são proteínas solúveis de baixo peso molecular, que podem facilmente se desprender da sua fonte o que facilita sua dispersão aérea e a penetração no epitélio respiratório. Os alérgenos de maior relevância clínica são os oriundos de ácaros da poeira, baratas, fungos e de outras fontes alergênicas (ex. pelos, saliva e urina de animais domésticos; restos de insetos; alimentos) (Quadro 1).

A rinite alérgica pode ser desencadeada ou agravada, principalmente pela exposição a aeroalérgenos, mas também pela exposição a mudanças bruscas de clima, inalação de irritantes inespecíficos (ex: odores fortes, gás de cozinha, fumaça de cigarro), inalação de ar frio e seco e ingestão de anti-inflamatórios não hormonais, em indivíduos predispostos (Quadro 1). A alergia alimentar

raramente induz sintomas de rinite de modo exclusivo, apesar dos sintomas nasais ocorrerem com frequência no contexto da reação anafilática desencadeada por alimentos.

3.3.1. AEROALÉRGENOS

Os **ácaros** da poeira domiciliar têm mais de 20 componentes alergênicos identificados, contudo a fonte mais importante de aeroalérgenos destes insetos são as partículas fecais cobertas por proteases resultantes de resíduos de degradação da lisina. Os três ácaros mais comuns e identificados como sensibilizantes em estudos brasileiros são o *Dermatophagoides pteronyssinus*, o *Dermatophagoides farinae* e a *Blomia tropicalis*. Postula-se que a exposição a apenas 2 mcg de Der p1 por grama de poeira domiciliar pode sensibilizar um lactente ou criança de baixa idade geneticamente predisposta a doenças alérgicas. Os ácaros sobrevivem principalmente em ambientes escuros com temperatura entre 21 e 28 °C e com umidade relativa do ar em torno de 70%. A proliferação excessiva destes ocorre principalmente no colchão e travesseiros onde se alimentam de descamações da pele humana, sendo seu crescimento especialmente favorecido em ambientes com umidificadores, carpetes, almofadas e cobertores.

Os **fungos** são alérgenos importantes que proliferam principalmente quando há vazamento ou umidade excessiva no ambiente. Sintomas persistentes que se agravam com o tempo frio e úmido sugerem hipersensibilidade ao mofo. Plantas no interior do domicílio podem funcionar como reservatório de fungos. Os principais fungos incriminados em alergia

Quadro 1. Fatores desencadeantes da rinite.

AEROALÉRGENOS	
Ácaros da Poeira:	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> , <i>Blomia tropicalis</i>
Fungos:	<i>Cladosporium sp</i> , <i>Aspergillus sp</i> , <i>Alternaria sp</i> e <i>Penicillium notatum</i> .
Baratas:	<i>Blatella germanica</i> e a <i>Periplaneta americana</i>
Animais:	gato, cão, cavalo, <i>hamster</i>
Polens:	gramíneas
Ocupacionais:	trigo, poeira de madeira, detergentes, látex.
IRRITANTES E POLUENTES	
Intradomiciliares:	fumaça de cigarro, poluentes ambientais.
Extradomiciliares:	ozônio, óxidos do nitrogênio e dióxido de enxofre.

são *Cladosporium sp*, *Aspergillus sp*, *Alternaria sp* e *Penicillium notatum*.

As **baratas** continuamente desprendem proteínas oriundas da renovação e decomposição corporal, provenientes da saliva, secreções e material fecal, que podem compor a poeira domiciliar, mesmo em edifícios que parecem estar livres de infestação. Apesar disto, a sensibilização a estes insetos parece ser mais frequente em famílias de classes sociais desfavorecidas e tem sido associada à manifestação clínica de rinite alérgica acompanhada de asma de maior gravidade. As espécies mais comuns no Brasil são a *Blattella germanica* e a *Periplaneta americana*.

A sensibilização a alérgenos liberados de animais pode ocorrer por exposição direta (presença do animal no ambiente) ou mesmo indireta (transporte passivo do aeroalérgeno). O alérgeno principal do gato é produzido pelas glândulas sebáceas e secretado na pele. Excreção semelhante ocorre nos cães, apesar deste ser uma fonte menos potente de alérgeno. Proteínas de animais roedores como os *hamsters*, são altamente alergênicas. Há evidências de que a exposição a animais domésticos como gato e cão em uma fase precoce da vida, antes da ocorrência de sensibilização, pode ter efeito protetor quanto à sensibilização atópica e manifestações alérgicas.

Os **alérgenos ocupacionais** estão potencialmente presentes na poeira do trigo, do trabalho em madeira e de produtos detergentes. A alergia ao látex em trabalhadores da área de saúde também pode se manifestar por sintomas de rinite.

No Brasil, a alergia ao **pólen** foi documentada nos estados da região Sul, onde as modificações climáticas, estações do ano melhor definidas e o cultivo de plantas alergênicas (ex: *Lolium multiflorum*) podem ser os responsáveis pelo estabelecimento de alergia com caráter estacional (polinose). Além da ocorrência de rinite, uma característica da polinose é a conjuntivite alérgica. Em geral, os sintomas estão presentes entre os meses de outubro e dezembro.

3.3.2. IRRITANTES DA MUCOSA RESPIRATÓRIA

Os mais importantes são a exposição ao fumo e a poluição ambiental.

A **exposição ao fumo** é o maior agressor e principal poluente inalável intradomiciliar que agride diretamente o epitélio nasal e pode desencadear e agravar a rinite alérgica. A fumaça do cigarro pode alterar o batimento muco ciliar e induzir inflamação nasal eosinofílica não alérgica em crianças e fumantes passivos.

A **poluição ambiental** cada vez mais apresenta evidência epidemiológica de fator precipitante e agravante de rinite alérgica. Ozônio, óxidos do nitrogênio e dióxido de enxofre são os principais poluentes oriundos da combustão dos derivados do petróleo eliminados pela

fumaça do escapamento de automóveis, existentes nas áreas de tráfego intenso, que podem agredir diretamente a mucosa respiratória. A exaustão do diesel pode potencializar a formação de moléculas de IgE, bem como facilitar a adesão do alérgeno ao epitélio respiratório; desta forma, contribui para a perpetuação da inflamação alérgica. A concentração de 0,4 ppm induz um processo inflamatório neutrofílico em indivíduos saudáveis, bem como aumento de triptase, o que sugere que o efeito nocivo deste irritante pode ser bem maior nos alérgicos. Poluentes intradomiciliares também são nocivos, pois os pacientes são usualmente hipersensíveis a irritantes não específicos como perfumes, desodorantes, produtos químicos usados na limpeza, odores fortes e o gás de cozinha.

3.3.3. OUTROS FATORES ASSOCIADOS

Mudanças bruscas de temperatura podem induzir sintomas nasais em pacientes com rinite alérgica. Todos os pacientes com rinite podem apresentar uma resposta exagerada a estímulos inespecíficos físicos ou químicos. No entanto, a distinção entre uma resposta fisiológica e uma resposta alterada nem sempre é clara.

Os **anti-inflamatórios não hormonais (AINH)**, dentre os quais destaca-se o ácido acetilsalicílico, podem desencadear ou agravar rinite alérgica e asma, principalmente em adultos. Alimentos, corantes e conservantes alimentares raramente podem induzir rinite alérgica.

3.4. IMUNOPATOGENIA

A rinite alérgica, doença crônica inflamatória, é consequência da reação de hipersensibilidade com participação de anticorpos IgE a alérgenos específicos que ocorre em indivíduos geneticamente predispostos e previamente sensibilizados.

A fase de sensibilização do processo alérgico inicia-se com o processamento e apresentação de fragmentos do alérgeno por Células Apresentadoras de Antígenos (APC) ao sistema imunológico, mais especificamente aos linfócitos T auxiliares (Th0). Este processo envolve a estimulação e ativação de linfócitos (Th2), com produção de IL-4, ativação e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE alérgeno-específica. Os anticorpos IgE específicos, por sua vez, ligam-se a receptores de IgE de alta afinidade localizados, principalmente, em mastócitos e basófilos e a receptores de IgE de baixa afinidade em eosinófilos, monócitos e plaquetas.

Em uma subseqüente exposição ao alérgeno (fase efetora), moléculas deste ligam-se a anticorpos IgE fixados aos mastócitos da mucosa nasal, ocasionando desgranulação com liberação de mediadores químicos pré-formados (Ex.: histamina) e recém-sintetizados (Ex.: leucotrienos e prostaglandinas). A histamina, um

dos principais mediadores da resposta alérgica, causa vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e da secreção glandular e estimulação de receptores H1 nas terminações nervosas sensitivas e de fibras nervosas C, sendo responsável pelos sintomas cardinais da rinite alérgica (espirros seriados, prurido nasal, obstrução e rinorreia). A ativação de mastócitos, basófilos, eosinófilos e macrófagos induz a ação da fosfolipase sobre fosfolípidos de membrana, que produzem o ácido araquidônico. Este, sob efeito da ciclo-oxigenase, determina a formação de prostaglandinas e, sob a ação da lipo-oxigenase, a dos leucotrienos (Figura 2). As prostaglandinas promovem aumento da permeabilidade vascular, prurido, agregação e ativação de plaquetas. Os leucotrienos cisteínicos têm ação similar à da histamina, mas por sua ação mais prolongada contribuem também para a congestão nasal. Outros efeitos dos leucotrienos estão descritos na Tabela 5.

Os mastócitos secretam também citocinas (Interleucina [IL] -3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-13 e TNF-alfa), que regulam a duração e intensidade da resposta imunológica, pela promoção da expressão de moléculas de adesão e do recrutamento de células inflamatórias (eosinófilos, neutrófilos, macrófagos e linfócitos T). Por outro lado, estudos recentes sugerem que linfócitos T ativados podem participar do processo de desgranulação de mastócitos, pelo contato direto célula-célula.

A reação alérgica envolve, portanto, uma resposta imediata decorrente da desgranulação de mastócitos e outra tardia, que ocorre dentro de 4 a 12 horas após a exposição ao alérgeno, caracterizada pela migração de células inflamatórias, particularmente eosinófilos, para o local da reação alérgica. A resposta imediata ocorre em 90% dos pacientes e a tardia em 50%. A infiltração de eosinófilos é característica marcante da rinite alérgica e estas células têm participação importante no dano tissular que ocorre na resposta tardia. A desgranulação de eosinófilos ocasiona a liberação de Proteína Básica Principal (MBP), Proteína Catiônica Eosinofílica (ECP), Neurotoxina Derivada de Eosinófilos (EDN) e Peroxidase Eosinofílica (EPO), causando lesão tecidual. Além disso, os eosinófilos sintetizam e liberam mediadores químicos com funções variadas, como, por exemplo, Fator Ativador de Plaquetas (PAF), leucotrienos, citocinas (IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, TNF-alfa e Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos (GM-CSF) e quimocinas (IL-8, Proteína Inflamatória de Macrófagos [MIP], MCP 1,2,3), RANTES (secretado e expressado por células T normais reguladas em ativação) que amplificam a resposta imunológica e, conseqüentemente, o processo inflamatório local. Na Figura 2 encontram-se descritos os mediadores envolvidos na fisiopatologia da rinite alérgica. A hiperreatividade nasal é decorrente da inflamação crônica.

Tabela 5. Efeitos dos principais mediadores nos processos alérgicos de vias aéreas.

Histamina
<ul style="list-style-type: none"> • vasodilatação • aumento da permeabilidade vascular • prurido • secreção glandular • estimulação de terminações nervosas
Prostaglandinas
<ul style="list-style-type: none"> • aumento da permeabilidade vascular • prurido
Leucotrienos
<ul style="list-style-type: none"> • recrutamento e ativação de eosinófilos • redução da apoptose do eosinófilo • aumento da produção de citocinas (IL-4, IL-5 e GM-CSF) • aumento da permeabilidade vascular • vasodilatação e edema • aumento de secreção de muco pelas células caliciformes • redução de batimento ciliar
IL – interleucina; GM-CSF – fator de crescimento de colônia de granulócitos

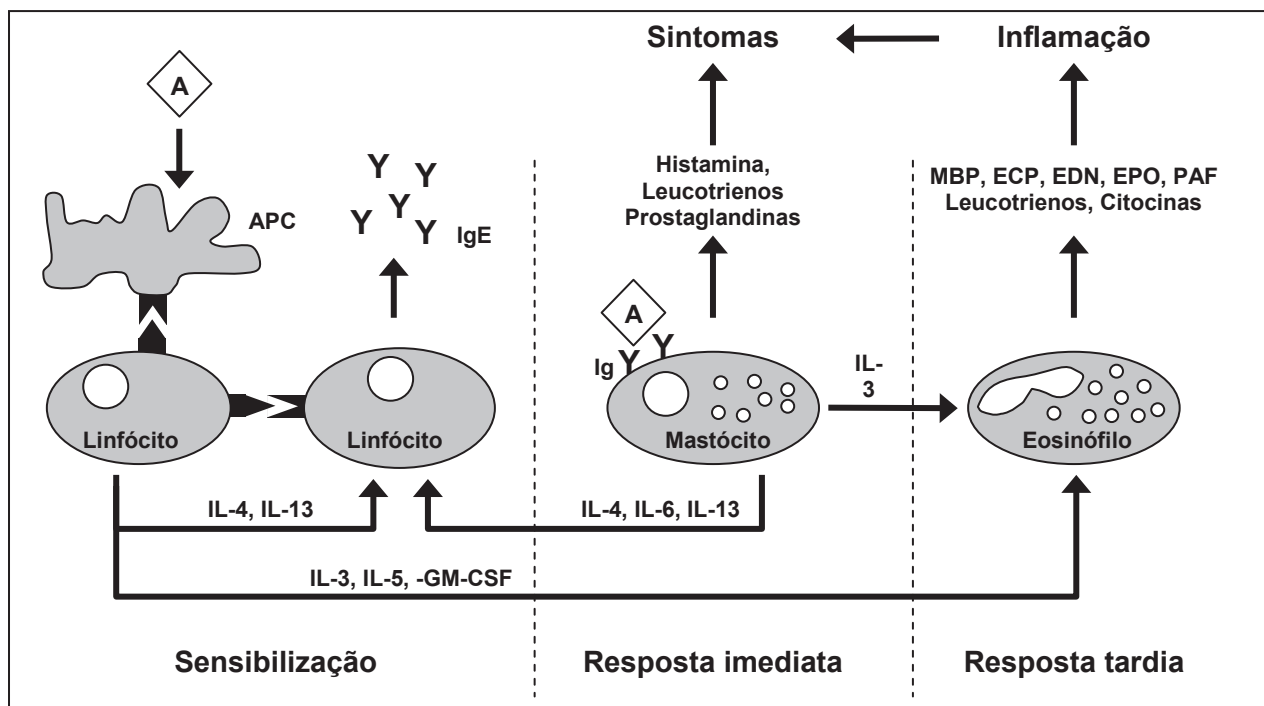


Figura 2. Esquema resumido da resposta alérgica e principais citocinas envolvidas. A – Antígeno; APC – Célula Apresentadora de Antígeno; ECP - Proteína Catiônica Eosinofílica; EDN - Neurotoxina Derivada de Eosinófilos; EPO - Peroxidase Eosinofílica; GM-CSF - Fator Estimulador de Colônias de Granulócitos e Macrófagos; IgE – anticorpo da classe IgE; IL - Interleucina; MBP - Proteína Básica Principal; PAF - Fator Ativador de Plaquetas.

As citocinas desempenham papel importante nos eventos inflamatórios da resposta tardia (Tabela 6). As suas principais fontes são: linfócitos T, macrófagos, mastócitos, eosinófilos e células epiteliais.

A migração de células inflamatórias envolve sequência de eventos, incluindo a marginação de leucócitos na parede da microvasculatura nasal, adesão ao endotélio vascular, transmigração através da parede dos vasos e migração em função do gradiente quimiotático para o compartimento extravascular. Todos estes eventos são mediados por moléculas de adesão, tais como: integrinas, selectinas e membros da superfamília de imunoglobulinas. As principais moléculas de adesão envolvidas na inflamação alérgica são: selectinas, Molécula de Adesão Intercelular-1 (ICAM-1), Antígeno Associado à Função de Leucócitos-1 (LFA-1), Molécula de Adesão Célula-Vascular-1 (VCAM-1) e Antígeno Muito Tardio-4 (VLA-4).

As vias neuronais potencialmente envolvidas na rinite alérgica incluem o sistema nervoso simpático, parassimpático e nervos sensitivos periféricos. Evidências recentes sugerem a participação adicional de neuropeptídeos. O tônus simpático mantém a contração dos sinusoides e as fibras parassimpáticas controlam a vasodilatação e a secreção glandular. Os reflexos axônicos resultam em vasodilatação e transudato, podendo ser desencadeados por irritantes inespecíficos e mediadores

inflamatórios nas terminações nervosas sensitivas. A substância P (SP) e o CGRP (peptídeo relacionado ao gene da calcitonina) são capazes de induzir vasodilatação e contribuir para a congestão nasal. A SP e o VIP (peptídeo vasoativo intestinal) induzem aumento da secreção glandular e transudato. Além disso, a SP pode promover a quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos.

Em síntese, a inflamação alérgica envolve a interação complexa entre diferentes células que liberam amplo espectro de mediadores e citocinas, com múltiplos efeitos e sítios de ação e mecanismos neuronais. As modificações inflamatórias que ocorrem depois de repetidas exposições ao(s) alérgeno(s) produzem *priming* do tecido nasal. A hiperreatividade nasal resultante acarreta a intensificação da resposta inflamatória e os sintomas na re-exposição a estímulos alergênicos ou irritantes inespecíficos. Ou seja, a origem dos sintomas nasais dos pacientes com rinite alérgica é consequência da interação dos mediadores liberados pelos mastócitos e eosinófilos e do sistema nervoso autônomo.

3.5. RECURSOS DIAGNÓSTICOS

De acordo com a finalidade de avaliação, podem ser divididos em: a) diagnóstico etiológico, b) avaliação da cavidade nasal, c) avaliação por imagem e d) complementares.

Tabela 6. Principais ações das citocinas envolvidas nos eventos inflamatórios da resposta alérgica tardia.

Citocinas	Funções
IL1	Estimula o crescimento de linfócitos, o crescimento e proliferação de linfócitos B
IL 2	Induz a proliferação de linfócitos T
IL 3	Estimula a maturação de mastócitos/ eosinófilos
IL 4	Promove a diferenciação de linfócitos CD4 em células Th2 e linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE e, ao lado do TNF-alfa, aumenta a expressão de receptores de IgE de baixa afinidade em células APC
TNF - alfa	Aumenta a expressão de receptores de IgE de baixa afinidade em células APC
IL 5	Potencializa IL-4 na diferenciação de linfócitos B em plasmócitos produtores de IgE e, ao lado do TNF-alfa, aumenta a expressão de receptores de IgE de baixa afinidade em células APC. Estimula a produção, ativação e sobrevivência de eosinófilos.
IL 6	Aumenta a síntese e secreção de imunoglobulinas
IL 13	Induz a produção de IgE
GM-CSF	Maturação de eosinófilos
IL 8	Quimiotaxia de macrófagos e leucócitos circulantes, liberação de histamina e a ativação de eosinófilos
MIP -1, 2	Quimiotaxia de macrófagos e leucócitos circulantes, liberação de histamina e a ativação de eosinófilos
MCP -1, 2, 3	Quimiotaxia de macrófagos e leucócitos circulantes, liberação de histamina e a ativação de eosinófilos
RANTES	Quimiotaxia de macrófagos e leucócitos circulantes, liberação de histamina e a ativação de eosinófilos

3.5.1. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO

Os exames subsidiários mais importantes no diagnóstico da rinite alérgica, tanto pela especificidade como sensibilidade, são os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI) pela técnica de punctura e a avaliação dos níveis séricos de IgE alérgeno-específica. O diagnóstico de alergia e a identificação dos alérgenos mais relevantes em cada caso, são importantes pela perspectiva de intervenções preventivas dirigidas, como o controle ambiental, pelas opções de tratamento farmacológico e, finalmente, pela alternativa da imunoterapia específica com alérgenos.

3.5.1.1. TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA (TCHI)

Os TCHI por punctura com aeroalérgenos são os recursos mais utilizados no diagnóstico da alergia respiratória e evidenciam reações alérgicas mediadas por IgE. Têm alta sensibilidade e especificidade, comparáveis aos testes “in vitro” para determinação de IgE específica. A reatividade cutânea a alérgenos é menos intensa nos extremos da vida, havendo maior chance de resultados falso-negativos em crianças menores e em idosos. Os

testes devem ser executados preferencialmente com antígenos padronizados em unidades bioequivalentes, escolhidos de acordo com a relevância clínica pela história, idade do paciente, profissão, ambiente, distribuição regional de alérgenos e sob a supervisão direta de médico devidamente capacitado. Os testes determinam a presença de sensibilização alérgica e servem para orientar medidas de higiene do ambiente e imunoterapia específica quando clinicamente relevantes. Cerca de 30% a 40% da população geral têm testes cutâneos positivos aos ácaros da poeira *Dermatophagoides* e somente uma proporção destes têm sintomas nasais. Os testes cutâneos têm alto valor preditivo negativo, portanto podem ser usados para excluir alergia como possível causa de sintomas nasais. A solicitação indiscriminada de testes com painéis de alérgenos geram resultados que confundem e podem levar ao afastamento inadequado de possíveis alérgenos.

3.5.1.2. DETERMINAÇÃO DE IgE SÉRICA TOTAL E ESPECÍFICA

A dosagem de IgE total tem valor diagnóstico limitado. Os títulos de IgE total e a eosinofilia no

sangue periférico sofrem interferências de parasitoses e de outras doenças. Além disso, não existe faixa de normalidade para IgE total, descrita para a população brasileira. Por estes motivos, a dosagem de IgE total deve ser complementada pela determinação dos níveis de IgE específicos em ambientes sujeitos à infestação parasitária.

Há indicadores indiretos de atopia, tais como: dosagem de IgE total elevada, eosinofilia no sangue periférico e na secreção nasal, mas é importante recordar que estes exames podem ser alterados em consequência de processos não alérgicos.

A determinação de IgE específica *in vitro* pode ser realizada por diversos métodos imunoenzimáticos e mais recentemente por imunofluorométrico. A pesquisa de IgE específica, *in vitro*, para aeroalérgenos individualizados, quando realizada com antígenos padronizados e técnica adequada, apresenta características operacionais (sensibilidade e especificidade) semelhantes às dos TCHI: sensibilidade de 89% e especificidade de 91%. Todavia, são mais dispendiosos, requerem punção venosa, laboratório especializado e maior tempo para obtenção do resultado. Os imunoenaios têm sensibilidade comparável aos testes cutâneos em identificar os pacientes com sintomas nasais após exposição natural ou experimental aos alérgenos. Com o avanço da biologia molecular tem sido possível determinar anticorpos para múltiplos alérgenos (recombinantes ou não) com o uso de *microarray*, com maior precisão diagnóstica e a possibilidade de discriminar cossensibilização de sensibilização cruzada por diferentes desencadeantes que apresentam a mesma proteína em sua composição.

Novos métodos diagnósticos baseados em componentes moleculares alergênicos (component resolved diagnostics - CRD) utilizando sistema de *microarray* (ex: *Immuno Solid phase Allergen* - ISAC) tornaram possível determinar e monitorar o perfil da reatividade molecular do paciente ao alérgeno o que possibilitará em futuro próximo personalizar os extratos para imunoterapia específica com alérgeno, incluindo somente alérgenos relevantes.

3.5.1.3. TESTE DE PROVOCAÇÃO NASAL

O teste de provocação nasal (TPN) tem se mostrado uma ferramenta segura e muito útil no diagnóstico de rinite alérgica e não alérgica. Entretanto, seu emprego é principalmente na área de pesquisa e não na prática clínica diária. Pode ser útil no diagnóstico da rinite ocupacional. O TPN tem como objetivo identificar e quantificar a relevância clínica de alérgenos inaláveis ou irritantes ocupacionais. Deve ser realizado por médico especializado e em local apropriado.

3.5.2. AVALIAÇÃO DA CAVIDADE NASAL

O exame do nariz é imprescindível para avaliação estrutural minuciosa de todas as referências anatômicas

que possam influenciar na função e na fisiopatogênese das rinites. A rinoscopia anterior com espéculo nasal e luz frontal oferece uma visão adequada das narinas, do vestibulo nasal, da região da válvula nasal e da porção anterior das conchas inferiores e do septo nasal. Contudo, diante da necessidade de um exame nasal minucioso e completo da cavidade nasal, é necessário realizar uma endoscopia nasal diagnóstica. O endoscópio permite não apenas a visualização de toda a cavidade nasal, como também permite o exame do rinofaringe, oro e hipofaringe e do laringe. Sistemas de vídeo e fotografia podem ser facilmente acoplados aos endoscópios rígidos ou flexíveis, permitindo ao otorrinolaringologista documentar e demonstrar os achados do exame físico aos pacientes, familiares e colegas. A endoscopia nasal permite a coleta de material de áreas específicas do nariz para exames bacteriológicos e citopatológicos.

3.5.2.1. CITOLOGIA NASAL

A citologia nasal, quando padronizada, tem o objetivo principal de fazer o diagnóstico diferencial das rinites eosinofílicas e não eosinofílicas, de acordo com a predominância de eosinófilos na secreção nasal (superior a 10%).

As rinites eosinofílicas em pacientes que apresentam história clínica de alergia, testes alérgicos positivos ou níveis de IgE sérica específica a aeroalérgenos confirma o diagnóstico de Rinite Alérgica. Quando os testes “in vivo”, incluindo os TPN e o citograma nasal, e “in vitro”, acima relacionados são negativos, o diagnóstico é rinite eosinofílica não alérgica – RENA.

A eosinofilia nos processos inflamatórios nasossinusais, alérgicos e não alérgicos, é fator de pior prognóstico clínico. Quando a citologia nasal tem predominância de neutrófilos, a suspeita cai sobre a rinite infecciosa.

3.5.2.2. EXAME BACTERIOLÓGICO E BACTERIOSCÓPICO

Usualmente não é necessário para o diagnóstico da rinite alérgica. Quando utilizado será com o objetivo de diagnosticar comorbidades. São exames solicitados para pesquisa do agente etiológico das rinites infecciosas, com o objetivo de orientar a prescrição do antimicrobiano.

3.5.2.3. TESTES PARA AVALIAÇÃO DO OLFATO

São testes de pouca popularidade na prática clínica, sem padronização e com baixa disponibilidade em nosso meio (testes com odores específicos, teste de limiar de detecção de odores e potencial evocado olfatório).

3.5.2.4. TESTES ESPECÍFICOS DA PERMEABILIDADE NASAL

A rinomanometria (anterior, posterior) computadorizada e a rinometria acústica são os principais métodos disponíveis para avaliação da permeabilidade nasal.

A rinomanometria é um teste dinâmico que calcula a resistência nasal (mede a relação entre fluxo aéreo e a pressão intranasal) e a rinometria acústica é um teste estático que calcula a área de secção transversal e o volume de toda ou partes da cavidade nasal. Apesar de não serem técnicas diagnósticas, permitem quantificar a obstrução nasal, avaliar a resposta ao teste de provocação nasal e monitorizar a resposta ao tratamento clínico e/ou cirúrgico.

3.5.2.4.1. RINOMANOMETRIA COMPUTADORIZADA

É um teste dinâmico da permeabilidade nasal baseado nos fluxos ventilatórios da inspiração e expiração medidos em mililitros por segundo (ml/s), em relação à pressão volumétrica nasal que é medida em Pascal (P). Com isso, determina-se a resistência das fossas nasais. O fluxo ventilatório nasal é inversamente proporcional à resistência das vias aéreas superiores.

3.5.2.4.2. RINOMETRIA ACÚSTICA

A rinometria acústica é um teste estático que calcula as áreas de secção transversal do nariz e o volume nasal desde a narina até a rinofaringe. O exame é não invasivo e se baseia na análise de ecos refletidos pelas fossas nasais diante da exposição a um estímulo sonoro.

Os achados dinâmicos referentes ao fluxo aéreo transnasal complementados pelos achados geométricos da rinometria acústica, fornecem uma avaliação sensível e objetiva da função e forma das cavidades nasais. Estas informações substanciam os achados clínicos fornecendo a magnitude do sintoma obstrução nasal num determinado momento.

3.5.3. AVALIAÇÃO POR IMAGEM

3.5.3.1. RADIOGRAFIA SIMPLES

A radiografia simples da rinofaringe é útil para o diagnóstico de obstrução nasal por hipertrofia de tonsilas faríngeas (vegetações adenoides) ou por outros processos expansivos da rinofaringe. A radiografia simples dos seios paranasais não é indicada para o diagnóstico de rinite alérgica ou de rinossinusite. Tem baixa sensibilidade e especificidade, o que limita sua utilidade devido ao grande número de resultados falso positivo e falso negativo. O exame radiológico simples de cavum ou a telerradiografia lateral podem ser utilizados para diagnóstico de

hipertrofia de conchas nasais ou hipertrofia de tonsilas faríngeas.

3.5.3.2. TOMOGRAFIA COMPUTADORIZADA E

RESSONÂNCIA MAGNÉTICA

O papel da tomografia computadorizada e da ressonância nuclear magnética no diagnóstico da rinite alérgica é limitado aos casos com complicações associadas.

A ressonância magnética complementa o estudo tomográfico definindo melhor o comprometimento de partes moles e é utilizada para avaliar tumores ou doenças fúngicas.

3.5.4. AVALIAÇÃO COMPLEMENTAR

3.5.4.1. BIÓPSIA NASAL

Usualmente, não utilizada para diagnóstico de rinite. Pode ser necessária para o diagnóstico diferencial de lesões tumorais ou granulomatosas. Na síndrome de discinesia ciliar, a análise deve ser por microscopia eletrônica.

A Figura 3 sumariza um roteiro diagnóstico de auxílio na investigação etiológica das rinites.

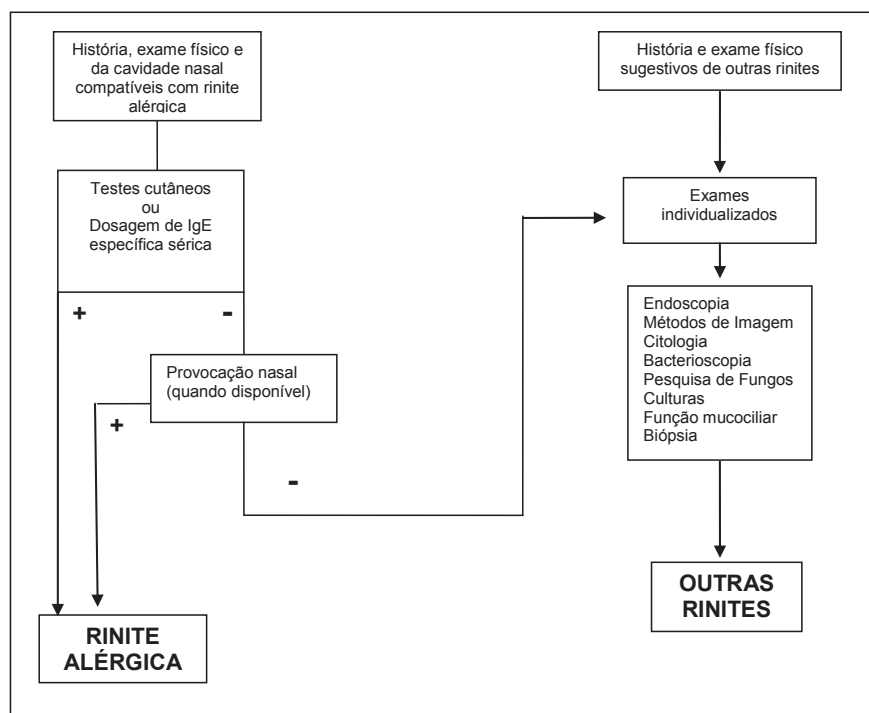


Figura 3. Roteiro para o diagnóstico das rinites.

PONTOS IMPORTANTES

DIAGNÓSTICO DA RINITE ALÉRGICA É CLÍNICO

- Sintomas
- História pessoal e familiar de atopia
- Exame físico

RECURSOS DIAGNÓSTICOS AUXILIARES NA RINITE ALÉRGICA

- Etiológico
 - teste cutâneo por punctura
 - IgE sérica específica
 - provocação nasal
- Citologia nasal
- Exames inespecíficos
 - IgE total, bacterioscopia, bacteriologia, rinomanometria, rinometria acústica, exames radiológicos e biópsia

3.6. COMORBIDADES

Várias comorbidades são descritas e, entre elas, destacam-se a asma, a conjuntivite alérgica, a rinossinusite, a otite média com efusão, a tosse crônica e as alterações do desenvolvimento craniofacial dos respiradores bucais

3.6.1. RINOCONJUNTIVITE

Rinoconjuntivite alérgica é uma condição frequentemente subdiagnosticada, sendo a forma mais comum e mais branda dentre as alergias oculares. O reflexo naso-ocular está envolvido na etiopatogenia e explica a melhora “cruzada” quando do tratamento dos sintomas nasais. Os sintomas e sinais são prurido ocular, sensação de queimação, fotossensibilidade, lacrimejamento, vermelhidão e edema palpebral. Lesões da córnea como ulceração, microerosões e o ceratocone podem ocorrer, pela intensidade e continuidade do prurido.

O tratamento inclui compressas com água filtrada gelada, colírios de lágrima artificial e também uso de óculos de sol com proteção UV (melhorando a fotossensibilidade), além dos colírios à base de anti-histamínicos.

Anti-histamínicos sistêmicos de 2ª geração são preferíveis aos da 1ª geração que, por sua ação anticolinérgica mais acentuada podem causar a síndrome

do olho seco. É importante ter critério para indicação de colírios à base de corticosteroides, pela possibilidade de efeitos adversos como glaucoma e catarata.

3.6.2. RESPIRADOR BUCAL

Queixas como ronco e/ou respiração bucal afetam entre 3% e 26% da população pediátrica. O crescimento inadequado do complexo dentofacial é resultado de fatores genéticos, funcionais e ambientais. Dentre as causas mais frequentes de respiração bucal encontram-se a rinite alérgica e/ou a hipertrofia adenoamigdaliana.

Apesar do papel da alergia não ser claro como agente causador da hipertrofia de adenoides, a rinite alérgica deve ser investigada em crianças sintomáticas e com adenóides hipertróficas. Mais ainda, o uso de corticosteroides tópicos intranasais é capaz de diminuir os sintomas relacionados à hipertrofia de adenoides. Contudo, o mecanismo responsável por este efeito segue em discussão.

Crianças que apresentam respiração bucal por tempo prolongado e durante a fase de crescimento facial podem desenvolver a síndrome da face alongada. Ela se caracteriza pela maior altura vertical do terço facial inferior, com alturas faciais anterosuperior e total maiores. Também são frequentes o estreitamento alar basal, a incompetência labial e o arco maxilar comprido e estreito, com distância intermolar estreita e ângulo mandibular

aumentado com mandíbula retrognata e, por vezes, rodada. A posição da mandíbula em relação ao complexo craniofacial é determinada pelos músculos elevadores. A obstrução da via aérea é seguida por rebaixamento da mandíbula, com a finalidade de estabelecer respiração oral. Maior altura palatal, assoalho nasal curto, erupção excessiva dos molares, mordida aberta e cruzada também são observadas. A postura baixa da língua retardaria a expansão lateral e o desenvolvimento anterior da maxila. O diagnóstico correto e a pronta atuação sobre a causa são essenciais para se evitar esta deformidade, assim como a prevenção das complicações a ela associadas.

3.6.3. OTITES

Qualquer alteração da tuba auditiva, funcional ou anatômica, compromete seu funcionamento. Em pacientes atópicos, a inflamação alérgica pode comprometer os extremos da tuba auditiva, tanto na rinofaringe como na orelha média. Pacientes com rinite alérgica têm, potencialmente, maiores riscos de apresentarem disfunção tubária, principalmente durante a infância. A confirmação da relação entre rinite alérgica e otites ainda merece novos estudos, assim como para a relação entre otite média, rinite alérgica e alergia à proteína do leite de vaca. Contudo, é proposto que crianças que apresentam otite média com efusão recorrente sejam testadas para alergia.

3.6.4. RINOSSINUSITE

A associação entre rinite alérgica e rinossinusite infecciosa é frequentemente observada em crianças e adultos. Mais ainda, a rinite alérgica é considerada um dos fatores responsáveis pela persistência da inflamação da mucosa nasossinusal em pacientes com rinossinusite crônica. Contudo, a relação de causa e efeito nunca foi totalmente comprovada.

A utilização do termo “rinossinusite alérgica” se deve principalmente a três fatores: a) estudos epidemiológicos sugerindo incidência aumentada de rinite alérgica em pacientes com rinossinusite; b) adoção do termo rinossinusite pelo “*continuum*” da mucosa nasal com a sinusal, e c) facilidade em explicar o mecanismo fisiopatológico pelo qual a rinite alérgica pode causar rinossinusite, via edema e hipersecreção da mucosa nasossinusal e obstrução do óstio dos seios paranasais, com consequente estase de muco, o que favorece a infecção bacteriana secundária.

Outros estudos epidemiológicos questionam esta relação entre rinite alérgica e a rinossinusite e uma hipótese que talvez possa explicar estas diferenças é a interpretação da radiografia e da tomografia computadorizada de seios da face, onde se confundem alterações inflamatórias assintomáticas da mucosa sinusal com alterações infecciosas. Em atópicos, assintomáticos para sinusite infecciosa, o comprometimento da

mucosa paranasal pode apresentar maior extensão, principalmente entre os asmáticos.

Alergia não parece ser um fator de risco para polipose nasal.

Embora seja uma hipótese atrativa, ainda faltam publicações de estudos prospectivos sobre a incidência de rinossinusite aguda ou crônica em indivíduos alérgicos, que comprovem a rinite alérgica como fator de risco para instalação da rinossinusite infecciosa. Recomenda-se que pacientes com rinossinusite crônica ou recorrente, principalmente com indicação cirúrgica, devam ser avaliados do ponto de vista alérgico (interrogatório, testes cutâneos e outros). Caso se confirme a presença de rinite alérgica, antes de submetê-los à intervenção cirúrgica e/ou no pós-operatório deverão ser tratados para controle da alergia, até que novos estudos avaliem esta possível comorbidade. Em um grande número de cirurgias nasossinusais revisionais, asma e rinite alérgica são consideradas fatores preditivos negativos para o sucesso da cirurgia endoscópica em rinossinusite crônica.

3.6.5. ASMA

A proporção de indivíduos com sintomas de rinite, em grupos de asmáticos, pode chegar a 100%, conforme demonstram alguns estudos longitudinais. Por outro lado, é frequente encontrar hiperreatividade brônquica entre pacientes com rinite. A rinite, seja ela alérgica ou não alérgica, está associada a forte risco para o desenvolvimento de asma, conforme tem sido demonstrado por diversos estudos de coorte nos Estados Unidos e na Europa.

Além desta associação epidemiológica, a existência de fatores desencadeantes comuns, a semelhança do processo inflamatório da mucosa nasal e brônquica, a demonstração da existência de inflamação nasal em asmáticos sem sintomas de rinite, e de inflamação brônquica em pacientes com rinite sem sintomas de asma, bem como a indução de inflamação brônquica por provocação nasal com alérgenos, e de inflamação nasal por provocação brônquica, são evidências que favorecem a teoria da doença única da via aérea, em que a rinite e a asma são consideradas manifestações de uma mesma doença.

A compreensão da interrelação entre rinite e asma neste paradigma de identidade fisiopatológica e clínica tem implicações práticas importantes. Em primeiro lugar, é preciso atentar para manifestações de asma entre pacientes com rinite, bem como manifestações de rinite entre os que sofrem com asma. Negligenciar a rinite do asmático dificulta o controle da doença e limita o benefício do tratamento sobre a qualidade de vida do paciente. Falha na identificação de asma entre pacientes com rinite pode resultar em retardo no tratamento e, consequentemente, no controle do problema. Em segundo lugar, reconhecer que na asma e na rinite há possibilidade de achados de alterações sinusais, na

avaliação por imagem, indistinguíveis de sinusopatias infecciosas.

Vários estudos demonstraram associação entre tratamento da rinite e redução da morbidade por asma. Todavia, ensaio controlado duplo cego não demonstrou efeito protetor do tratamento da rinite, com corticosteroide tópico nasal, sobre o desencadeamento de sintomas da asma sazonal. Meta-análise de ensaios controlados abordando este tópico não conseguiu comprovar benefício do tratamento da rinite sobre os sintomas da asma tampouco. Estas observações permitem supor que asma e rinite, em muitos casos, podem requerer tratamento simultâneo para alcançar o controle da doença única da via aérea. Alternativas de tratamento sistêmico, tais como a imunoterapia específica com alérgenos, os antagonistas de receptores de leucotrienos, os anti-histamínicos e a anti-IgE, isoladamente ou em combinação, representam possibilidades terapêuticas de efeito global sobre a rinite e a asma que merecem consideração como alternativa ao padrão de tratamento com corticosteroide tópico inalatório associado ao corticosteroide de uso tópico nasal. Estudo inicial empregou o tratamento conjunto

de asma e rinite alérgica com corticosteroide inalado empregando-se máscara nasal.

Na prática, a recomendação para não especialistas é proceder anamnese e exame físico cuidadosos para identificar manifestações de rinite em asmáticos e de asma entre pacientes com rinite, o que permite tratamento integral adequado de cada paciente. Esta avaliação eminentemente clínica pode ser complementada com prova de função pulmonar e com nasofibrosopia ou consulta otorrinolaringológica, em casos de dúvida.

Além da asma, outras manifestações clínicas de enfermidades das vias aéreas ou de acometimento estruturas adjacentes são frequentes entre pessoas com rinite, conforme quadro abaixo. Não há necessariamente um nexo causal entre elas e a rinite. Estas manifestações podem fazer parte do quadro sindrônico da rinite alérgica (rinoconjuntivite, por exemplo), e não há evidências claras de que a rinite alérgica aumenta o risco de infecções bacterianas em ouvido e seios paranasais.

PONTOS IMPORTANTES

MANIFESTAÇÕES ASSOCIADAS À RINITE ALÉRGICA

- conjuntivite alérgica
- respiração bucal
- otites médias recorrentes (possível)
- rinossinusite crônica (não infecciosa)
- asma
- tosse

3.7. TRATAMENTO

3.7.1. MEDIDAS NÃO FARMACOLÓGICAS

3.7.1.1. CONTROLE DO AMBIENTE

A rinite alérgica tem como principal desencadeante os ácaros e embora seja lógico seu controle no ambiente, as evidências que comprovam a eficácia das medidas de controle ambiental sobre a rinite alérgica não são fortes. Talvez isso ocorra pela dificuldade metodológica de se realizar estudo científico adequado para avaliar o potencial benefício dessas medidas. Mesmo assim, o

paciente deve ser informado sobre as várias medidas que podem reduzir a exposição aos fatores desencadeantes ou agravantes. Revisão recente sobre as medidas de controle dos ácaros concluiu que pode haver algum benefício na redução dos sintomas de rinite, mas as evidências não foram fortes.

Por outro lado, o médico deve estar ciente das limitações de suas recomendações, especialmente quando realizadas isoladamente, na decorrência da baixa adesão do paciente, ou mesmo por motivos financeiros. É importante, também, lembrar que certos fatores não alérgicos podem agravar a rinite em alguns pacientes

e em outros não, devendo ser destacada a fumaça de cigarro. O Quadro 2 resume as principais medidas para o controle do ambiente, com especial atenção na redução dos ácaros, baratas, umidade e pelos de animais. Deve ser lembrado ao paciente que as medidas de controle devem ser mantidas pelo menos por 3 a 6 meses para que algum benefício gradual possa vir a ocorrer

A avaliação do impacto das medidas de controle de exposição a alérgenos sobre a redução de sintomas depende do número de alérgenos aos quais o indivíduo está sensibilizado e exposto, o que interfere na interpretação dos resultados de estudos das medidas de controle ambiental pela dificuldade em se atingir uma suficiente diminuição da carga de alérgenos com relevância clínica. Todos os consensos de asma e rinite alérgica recomendam as medidas de afastamento de alérgenos como uma etapa da estratégia terapêutica.

3.7.2. MEDIDAS FARMACOLÓGICAS

3.7.2.1. ANTI-HISTAMÍNICOS

A primeira fase da reação alérgica ocorre 15 a 30 minutos após um antígeno bivalente combinar duas moléculas de IgE próximas que estão ligadas à membrana de mastócito ou basófilo. A seguir, temos a degranulação destas células com liberação de mediadores iniciando a cascata da reação alérgica. A histamina é o principal mediador liberado nessa degranulação das células e tem como ações promover vasodilatação, edema, aumento de secreção e prurido.

Os anti-histamínicos são as principais substâncias usadas para o tratamento dos sintomas que então podem ocorrer. No caso da rinite alérgica tais sintomas são: prurido nasal, espirros em salva, coriza e

Quadro 2. Medidas de controle do ambiente.

- O quarto de dormir deve ser preferentemente bem ventilado e ensolarado.
- Evitar travesseiro e colchão de pena ou pena. Use os de espuma, fibra ou látex, sempre que possível envoltos em material plástico (vinil) ou em capas impermeáveis aos ácaros. Recomenda-se limpar o estrado da cama duas vezes por mês.
- Evitar tapetes, carpetes, cortinas e almofadões. Dar preferência a pisos laváveis (cerâmica, vinil e madeira) e cortinas do tipo persianas ou de material que possa ser limpo com pano úmido.
- Camas e berços não devem ser justapostos à parede.
- Evitar bichos de pelúcia, estantes de livros, revistas, caixas de papelão ou qualquer outra local onde possam ser formadas colônias de ácaros no quarto de dormir.
- Combater o mofo e a umidade, principalmente no quarto de dormir, reduzindo a umidade a < 50%. Verifique periodicamente as áreas úmidas de sua casa, como banheiro (cortinas plásticas do chuveiro, embaixo das pias, etc.). A solução de ácido fênico entre 3% e 5% ou solução diluída de água sanitária podem ser aplicadas nos locais mofados, até sua resolução definitiva.
- Evitar o uso de vassouras, espanadores e aspiradores de pó comuns. Passar pano úmido diariamente na casa ou usar aspiradores de pó com filtros especiais 2x/semana. Afastar o alérgico do ambiente enquanto se faz a limpeza.
- Evitar animais de pelo e pena, especialmente no quarto e na cama do paciente. De preferência, animais de estimação para crianças alérgicas são peixes e tartarugas.
- Evitar inseticidas e produtos de limpeza com forte odor, mas exterminar baratas e roedores pode ser necessário.
- Manter alimentos fechados e acondicionados e não armazenar lixo dentro de casa
- Dar preferência às pastas e sabões em pó para limpeza de banheiro e cozinha. Evitar talcos, perfumes, desodorantes, principalmente na forma de sprays.
- Não fumar e nem deixar que fumem dentro da casa e do automóvel.
- Roupas de cama e cobertores devem ser lavadas e secadas ao sol ou ar quente antes do uso.
- Evitar banhos extremamente quentes. A temperatura ideal da água é a temperatura corporal.
- Dar preferência à vida ao ar livre. Esportes podem e devem ser praticados, evitando-se dias com alta exposição aos polens ou poluentes em determinadas áreas geográficas.

bloqueio nasal. Os anti-histamínicos são efetivos para neutralizar esses sintomas, exceto o bloqueio nasal. Alguns anti-histamínicos podem também melhorar o bloqueio nasal.

Entretanto, já foi demonstrado que alguns anti-H1 são eficazes na melhora da congestão nasal. Os anti-H1 são a primeira escolha para alívio dos sintomas tanto das rinites intermitentes como das persistentes, leves e moderadas/graves. Podem ser associados a outras classes de medicamentos, como os corticosteroides tópicos nasais e os antileucotrienos, determinando melhor controle. Entretanto, segundo a última atualização das diretrizes ARIA, os anti-histamínicos devem ser considerados superiores aos antileucotrienos, embora inferiores aos corticosteroides tópicos nasais.

Os anti-histamínicos são classificados em dois grupos: clássicos ou de primeira geração que podem apresentar também sedação (Tabela 7), e os não-clássicos, de 2ª ou 3ª geração, que promovem menor sedação (Tabela 8).

Durante anos, os anti-histamínicos foram vistos como antagonistas competitivos da histamina, bloqueando o sítio de ligação H₁ e H₂. Recentemente, foi demonstrado que os receptores de histamina pertencem ao grupo de receptores acoplados à proteína G, estando as formas ativas e inativas em equilíbrio dinâmico. A histamina estabiliza a forma ativa e os anti-histamínicos a forma inativa. Assim, os anti-histamínicos não são

antagonistas competitivos, mas sim agonistas inversos. Admite-se, atualmente, a existência de quatro receptores de histamina, denominados de H₁ a H₄, sabendo-se a quais proteínas G estão acoplados e quais suas atividades principais (Quadro 3).

O primeiro anti-histamínico foi sintetizado em 1933, sendo ele um derivado da dietil amina com atividade anti-H₁ potente, mas provocando sonolência. Várias outras substâncias foram industrializadas até 1970, sendo esses os incluídos no grupo clássico ou de 1ª geração. A partir de 1970, várias pesquisas levaram a outros anti-histamínicos que mantinham ação anti-H₁ potente, porém promoviam menor sonolência. É o grupo apresentado como não clássico ou de 2ª geração. Os anti-H1 de 2ª geração são considerados os de escolha para o tratamento da rinite pelo perfil de maior segurança e menor sedação.

Recomenda-se para lactentes os anti-histamínicos clássicos como a dexclorfeniramina, a clemastina e a hidroxizina, e os não clássicos cetirizina, desloratadina e fexofenadina. Para gestantes, são recomendados os anti-histamínicos clássicos (dexclorfeniramina e clemastina) e mais recentemente foi liberado o não clássico loratadina.

Hoje são disponíveis anti-histamínicos para uso tópico nasal ou ocular, como mostra a Tabela 9. Nas rinites intermitentes, os anti-H1 tópicos nasais são eficazes e superiores às cromonas, mas seu uso nos quadros persistentes ainda não está bem estabelecido.

Tabela 7. Anti-histamínicos H₁ clássicos.

Nome	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adulto e crianças >12 anos
Cetotifeno	Xarope: 0,2mg/mL Solução oral: 1mg/mL Comprimidos: 1mg	6 meses a 3 anos: 0,05mg/kg 2x ao dia > 3 anos: 5mL 2x ao dia	1 cápsula a cada 12 horas
Clemastina	Xarope: 0,05mg/mL Comprimidos: 1mg	Menores de 1 ano: 2,5 a 5mL a cada 12 horas 3 a 6 anos: 5mL a cada 12 horas 6 a 12 anos: 7,5mL a cada 12 horas	20mL a cada 12 horas ou 1 comprimido a cada 12 horas
Dexclorfeniramina	Xarope: 2mg/5mL Comprimidos: 2mg Drágeas: 6mg	2 a 6 anos: 1,25mL a cada 8 horas 6 a 12 anos: 2,5mL a cada 8 horas	5mL ou 1 comprimido a cada 8 horas (máximo de 12mg/dia)
Hidroxizina	Xarope (2mg/mL) ou comprimidos (10 e 25mg)	Até 6 anos: até 50mg/dia Maiores de 6 anos: até 100mg/dia	Até 150mg/dia
Prometazina	Xarope: 5mg/5mL Comprimidos: 25mg	1mg/kg por dia em 2 ou 3 vezes ao dia	20 a 60mg/dia

Tabela 8. Anti-histamínicos H₁ não-clássicos ou de segunda geração.

Nome	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adultos e maiores de 12 anos
Cetirizina	Gotas: 10mg/mL Comprimidos: 10mg Solução oral: 1mg/mL	6 meses a 2 anos: 2,5mg 1x/dia 2 a 6 anos: 2,5mg/dose a cada 12 horas 6 a 12 anos: 5mg/dose a cada 12 horas	10mg/dia
Desloratadina	Solução oral: 0,5mg/mL Comprimidos: 5mg	6 meses a 2 anos: 2mL 1 vez ao dia 2 a 6 anos: 2,5mL 1 vez ao dia 6 a 11 anos: 5mL 1 vez ao dia	5mg/dia
Ebastina	Xarope: 1mg/mL Comprimidos: 10mg	2 a 6 anos: 2,5mL 1 vez ao dia 6 a 12 anos: 5mL 1 vez ao dia	10mg/dia
Epinastina	Xarope: 2mg/mL Comprimidos: 10mg ou 20mg	6 a 12 anos: 5 a 10mg 1x/dia	10 a 20mg/dia
Fexofenadina	Solução: 6mg/mL Comprimidos: 60, 120 e 180mg	2 a 11 anos: 30mg (5mL) 2x/dia	60mg: 01 comp. 2 x/dia 120mg: 01 comp. 1 x/dia 180mg: 01 comp. 1 x/dia.
Levocetirizina	Gotas: 2,5mg/10gotas Comprimidos: 5mg	2 a 6 anos: 1,25mg (5gotas) 2x/dia maiores de 6 anos: 5mg/dia (20gotas ou 1cp)	5mg/dia
Loratadina	Solução oral: 5mg/mL Comprimidos: 10mg	maiores de 2 anos, menores de 30kg: 5mg/dia maiores de 30kg: 10mg/dia	10mg/dia
Rupatadina	Comprimidos: 10mg		10mg/dia
Bilastina	Comprimidos 20mg		20 mg/dia

Quadro 3. Receptores de Histamina.

Receptores	Localização cromossômica	Proteína G	Atividade Principal
H ₁	3 p	Gαq	atopia – Tipo I
H ₂	5 q	Gαs	trato digestivo
H ₃	20 q	Gαi	sistema nervoso central
H ₄	18 q	Gαi	quimiotaxia de eosinófilos e mastócitos

Tabela 9. Anti-histamínicos H₁ de uso tópico.

Nome	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adulto e maiores de 12 anos
Azelastina (tópico nasal)	Spray nasal: 1 mg/mL	Maiores de 6 anos: 1 jato em cada narina a cada 12 Horas	1 jato em cada narina a cada 12 Horas
Cetotifeno (tópico ocular)	Colírio: 0,25 e 0,5 mg/mL	Maiores de 3 anos: 1 gota em cada olho 2 vezes ao dia (máximo 6 semanas)	1 gota em cada olho 2 a 4 vezes ao dia (máximo 6 semanas)
Emedastina (tópico ocular)	Colírio: 0,5 mg/mL	Maiores de 3 anos: 1 gota em cada olho 2 vezes ao dia	1 gota em cada olho 2 vezes ao dia
Olopatadina (tópico ocular)	Colírio: 1mg/mL	Maiores de 3 anos: 1 gota em cada olho 2 vezes ao dia	1 gota em cada olho 2 vezes ao dia

Tabela 10. Associação anti-histamínico H₁ clássico (primeira geração) e descongestionante para uso oral.

Associação	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adultos e maiores de 12 anos
Azatadina + Pseudoefedrina	Drágeas 1mg azatadina + 120mg pseudoefedrina		1 comprimido de 12 em 12 Horas
	Xarope 0,5mg azatadina + 30mg pseudoefedrina/mL	> 6 anos: 5mL de 12 em 12 Horas 1 a 6 anos: 2,5mL de 12 em 12 Horas	10 a 20mL de 12 em 12 Horas
Bromofeniramina + Fenilefrina	Xarope 5mL c/ 2mg bromofeniramina + 5mg fenilefrina	> 2 anos: 2,5 a 5mL de 6 em 6 Horas	15 a 30mL de 6 em 6 Horas
	Gotas 1mL c/ 2mg bromofeniramina + 2,5mg fenilefrina	> 2 anos: 2 gotas por kg divididas de 8 em 8 Horas	
	Comprimido: 12mg bromofeniramina + 15mg fenilefrina		1 comprimido de 12 em 12 Horas
Bromofeniramina + Pseudoefedrina	Xarope 1mL c/ 0,2mg bromofeniramina + 3 mg pseudoefedrina	> 6 meses: 0,25 a 0,30mL/kg/dose de 6 em 6 Horas	20mL de 6 em 6 Horas
	Cápsulas com 4mg bromofeniramina + 60mg pseudoefedrina		1 cápsula de 6 em 6 Horas
Triprolidina + Pseudoefedrina	Xarope: cada 5mL 1,25mg triprolidina + 30mg pseudoefedrina	2 a 5 anos: 2,5mL de 6 em 6 Horas 6 a 12 anos: 5mL de 6 em 6 Horas	10mL de 6 em 6 Horas
	Comprimido: 2,5mg triprolidina + 60mg pseudoefedrina		1 comprimido de 6 em 6 Horas

Tabela 11. Associação anti-histamínico H₁ não-clássico (segunda geração) e descongestionante para uso oral.

Associação	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adultos e maiores de 12 anos
Fexofenadina + Pseudoefedrina	Comprimido com 60mg fexofenadina + 120mg pseudoefedrina		1 comprimido de 12 em 12 Horas
Loratadina + Pseudoefedrina	Comprimido com 5mg loratadina + 120mg pseudoefedrina		1 comprimido de 12 em 12 Horas
	Comprimido 24 Horas 10mg loratadina + 240mg pseudoefedrina		1 comprimido ao dia
	Xarope com 1mg loratadina + 12mg pseudoefedrina / mL	Peso > 30kg: 5mL de 12 em 12 Horas Peso < 30kg: 2,5mL de 12 em 12 Horas	
Ebastina + Pseudoefedrina	Cápsulas com 10mg ebastina + 120mg pseudoefedrina		1 comprimido ao dia

Embora os anti-H₁ tópicos nasais sejam considerados de eficácia similar aos sistêmicos orais, esses últimos são preferidos pela facilidade de aplicação, baixa incidência de efeitos adversos e melhora da adesão.

Como a ação sobre a obstrução nasal não é efetiva, os anti-histamínicos podem ser administrados associados a descongestionantes orais, como mostram as Tabelas 10 e 11.

Os anti-histamínicos não clássicos bloqueiam a ativação de ICAM-1, dificultando a chegada de eosinófilos ao processo inflamatório, podendo diminuir, assim, a congestão nasal.

Estudos recentes sugerem que estes anti-histamínicos apresentam ação anti-H₄ e desta forma bloqueiam a quimiotaxia e ativação de eosinófilos, reduzindo a congestão nasal.

3.7.2.2. DESCONGESTIONANTES

Os descongestionantes nasais são drogas pertencentes ao grupo dos estimulantes adrenérgicos ou adrenomiméticos, cuja ação principal é vasoconstrição. Como efeitos indesejáveis podem provocar hipertensão, cefaleia, ansiedade, tremores e palpitações. Doses altas podem provocar náuseas, vômitos e até mesmo convulsões e arritmias cardíacas.

De acordo com a via de aplicação, são divididos em dois grupos: oral e tópico intranasal. O mais importante exemplo de descongestionante oral é a pseudoefedrina, muito utilizada em associação a anti-histamínicos H₁, como apresentados nas Tabelas 10 e 11.

Outro produto de ação descongestionante

associado a anti-histamínicos H₁, porém utilizado com menor frequência, é a fenilefrina.

Os descongestionantes tópicos nasais devem ser usados no máximo por até 5 dias. Sua utilização por período mais prolongado induz vasodilatação capilar (efeito rebote) podendo provocar rinite medicamentosa. Tais medicamentos devem ser evitados em lactentes pelo risco de intoxicação grave que pode ocorrer. Devem ser evitados, também, em idosos para que sejam evitadas hipertensão e retenção urinária.

Os descongestionantes tópicos nasais podem ser classificados em três grandes grupos, como mostra a Tabela 12.

Tabela 12. Descongestionantes tópicos nasais.

- Aminas aromáticas
 - Efedrina
 - Fenilefrina
- Aminas alifáticas
 - Tuaminoeptano
- Derivados imidazólicos
 - Nafazolina
 - Oximetazolina
 - Xilometazolina
 - Fenoxazolina

3.7.2.3. CORTICOSTEROIDES

Os corticosteroides agem controlando a síntese proteica. Quando administrados, seja por via tópica ou sistêmica, as moléculas livres do esteroide atravessam a membrana celular por difusão passiva e penetram no citoplasma, onde se ligam aos receptores para os glicocorticoides (GCs). Após esta associação, o complexo glicocorticoide-receptor (GR) transloca-se para o núcleo celular, onde se liga ao DNA nuclear em sítios denominados elementos promotores de resposta ao glicocorticoide (GRE).

Após sua ligação ao receptor (citoplasma), o GR dirige-se ao núcleo da célula e pode aumentar ou inibir a expressão proteica por processos denominados transativação e transrepressão, dependendo de sua utilização em doses elevadas (mg) ou baixas (mcg), respectivamente. Os GCs transativam, por exemplo, o gene do receptor beta-2 adrenérgico e podem, pela reposição dos receptores beta 2 agonistas, facilitar a ação broncodilatadora dos mesmos. Entretanto, grande parte dos genes transativados pelos GCs estão possivelmente envolvidos em efeitos colaterais e este mecanismo de ação envolve o processo conhecido como cis-repressão, com a ligação de um GR mutante (sem dimerização)

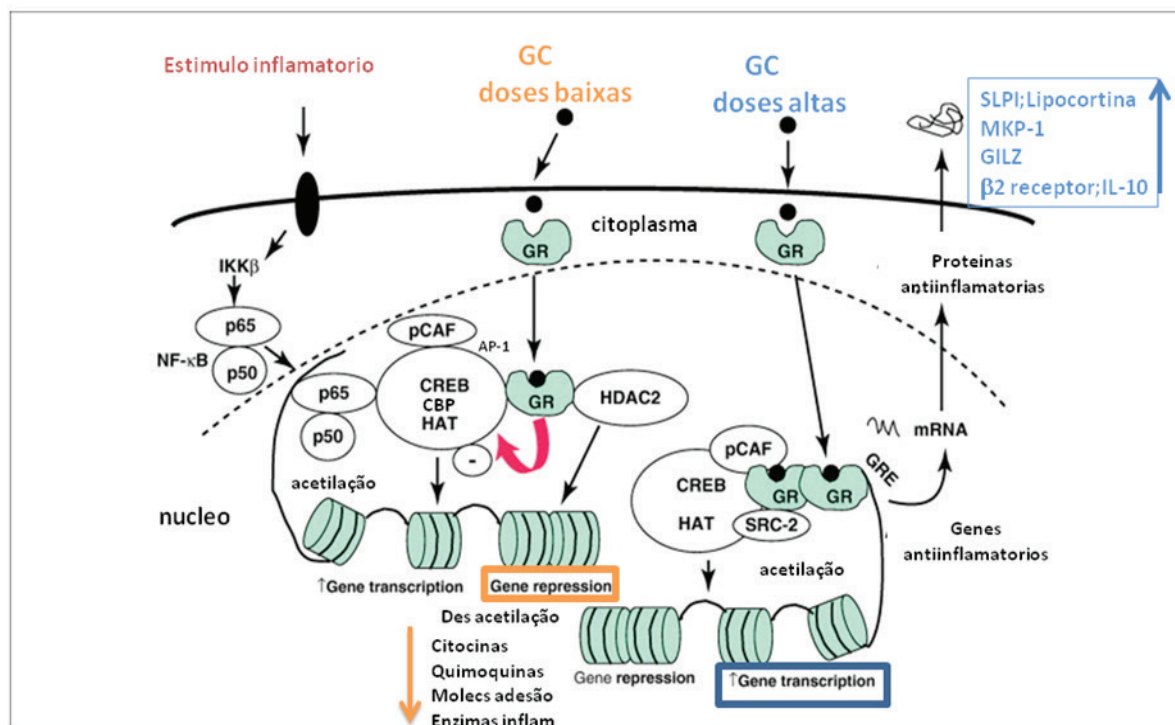
a “regiões negativas” do DNA (GRE negativo). Isto dá origem à osteoporose, retardo de crescimento nas crianças, fragilidade cutânea e efeitos metabólicos vários. Por outro lado, pelo mecanismo de transrepressão os GCs “inibem” a ação dos fatores de transcrição AP-1 e NF- κ B, diminuindo a produção de mediadores inflamatórios (citocinas), possivelmente pela inibição da acetilação das histonas (ativação das enzimas HDAC2). Aceita-se que este seja o mecanismo de atuação mais importante dos GCs nas doenças inflamatórias (Figura 4).

3.7.2.3.1. CORTICOSTEROIDE TÓPICO NASAL

Os GCs intranasais constituem a classe de drogas mais efetivas para o controle dos quatro sintomas típicos de rinite alérgica (coriza, espirros, prurido e obstrução), podendo ser utilizados no tratamento de algumas apresentações de rinites não alérgicas (rinite eosinofílica não alérgica e vasomotora).

Para o controle da congestão nasal o GC tópico nasal torna-se a primeira linha de tratamento sendo mais efetivo que qualquer outro fármaco, proporcionando melhor qualidade de vida aos pacientes tratados.

Os GCs tópicos nasais usados melhoram os sintomas oculares, frequentemente associados aos



Adaptado de Barnes PJ, 2010

Figura 4. Mecanismos genômicos de atuação dos GCs.

sintomas de rinite (rinoconjuntivite alérgica) devido à sua ação sobre o reflexo naso-ocular. O controle dos sintomas da rinite é também associado ao melhor controle da asma e vice-versa.

A vantagem da aplicação tópica com a veiculação da droga em microgramas é a menor probabilidade de ocorrência de efeitos colaterais sistêmicos. Apesar disso, mesmo em pequena escala, todos os corticosteroides de uso tópico são absorvidos e podem exibir efeitos sistêmicos, na dependência da dose e da formulação empregadas.

A dose recomendada varia de uma a duas instalações em cada narina uma a duas vezes ao dia, conforme o produto e a intensidade dos sintomas, não sendo recomendável exceder a dose final de 400mcg (ou 440mcg) por dia. Observar se o paciente recebe corticosteroide por outra via, uma vez que a associação de rinite e asma é frequente e a dose final deve ser somada.

A atividade de uma droga depende de suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. A farmacocinética determina a relação concentração-tempo no local da atuação; a farmacodinâmica determina a relação entre a concentração da droga e seus efeitos clínicos. É necessária a combinação desses dois parâmetros para a determinação do efeito global da droga no tempo.

A potência dos corticosteroides pode ser avaliada *in vitro*, de várias maneiras. A avaliação da afinidade de ligação ao receptor de glicocorticoide (farmacodinâmica), considerada a melhor forma de comparação de potências, evidencia em ordem decrescente de potência a seguinte

sequência: Furoato de Fluticasona (FF) > Furoato de Mometasona (MF) > Propionato de Fluticasona (FP) > Dipropionato de Beclometasona (BDP) > Ciclesonida (CIC) > Budesonida (BUD) > Triancinolona acetona (TA).

Vale a ressalva de que as diferenças na afinidade de ligação ao receptor (farmacodinâmica) podem desaparecer dependendo da dose utilizada do GC. Portanto, os parâmetros que envolvem a farmacocinética são os mais importantes a serem considerados na escolha do produto. As propriedades farmacocinéticas de um GC tópico nasal incluem, além da concentração da droga no receptor no decorrer do tempo, o potencial da droga que alcança a circulação sistêmica. Os estudos com farmacocinética confirmam que os novos agentes: MF, FF e a ciclesonida (pró- droga) apresentam os menores índices de absorção sistêmica e atuação à distância (menores efeitos adversos).

As opções de formulações para uso tópico nasal em nosso meio incluem o BDP, a TA, a BUD, o PF, MF, o FF e a CIC. Os GCs tópicos nasais liberados para uso em maiores de dois anos de idade são a TA, o MF e o FF. Os produtos liberados em bula acima dos 4 anos são a BUD e o FP enquanto que acima dos 6 anos estão o BDP e a ciclesonida.

A Tabela 13 lista as opções de corticosteroides tópicos nasais, doses recomendadas e idades de liberação para uso, em nosso meio

Após utilizar a dose inicial por cerca de oito semanas, recomenda-se a reavaliação do paciente, procurando estabelecer a menor dose de manutenção capaz de controlar os sintomas nasais. O tempo de utilização do GC tópico nasal vai depender da resposta

Tabela 13. Corticosteroides de uso tópico nasal.

Corticosteroide	Dosagem e Administração	Dose	Idade
Beclometasona	50 e 100mcg/jato 1-2 jatos/narina 1-2 x/dia	100-400mcg/dia	> 6 anos
Budesonida	32, 64, 50 e 100mcg/jato 1-2 jatos/narina 1x/dia	64-400mcg/dia	> 4 anos
Propionato de Fluticasona	50mcg/jato 1-2 jatos/narina 1x/dia	100-200mcg/dia	> 4 anos
Mometasona	50mcg/jato 1-2 jatos/narina 1x/dia	100-200mcd/dia	> 2 anos
Triancinolona	55mcg/jato 1-2 jatos/narina 1-2x/dia	110-440mcg/dia	> 2 anos
Furoato de Fluticasona	27,5 mcg/jato 1-2 jatos/narina 1x ao dia	55-110mcg ao dia	> 2 anos
Ciclesonida	50mcg o jato 2 jatos em cada narina 1x/ dia	200mcg ao dia	> 6 anos

clínica às reavaliações do paciente. Esta resposta associa-se à gravidade da rinite, ao tempo da doença, às comorbidades associadas, à aderência ao tratamento, entre outras. A tendência atual é da recomendação do uso para o controle dos sintomas, ficando o paciente liberado da utilização por alguns períodos do ano.

3.7.2.3.1.1. EFEITOS COLATERAIS

Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de corticosteroides tópicos nasais são dependentes da dose utilizada e da técnica de utilização. Para a profilaxia de efeitos adversos locais, os pacientes devem ser orientados a evitar direcionar o jato para o septo nasal, com o intuito de se evitar lesões e sangramentos.

Há indícios de que preparações contendo propilenoglicol e cloreto de benzalcônio (conservantes) podem resultar em irritação local na mucosa local e disfunção ciliar, respectivamente. Em relação aos efeitos adversos sistêmicos, vão ocorrer de acordo com a dose utilizada e dependendo da farmacocinética do produto, como exposto anteriormente (Quadro 4).

Vale a ressalva da não utilização de outros corticosteroides que não os originalmente listados para uso tópico nasal em crianças. Um exemplo é a prescrição de dexametasona para uso nasal. Este corticosteroide tem baixíssima afinidade de ligação ao receptor e sua atuação vai ocorrer pela porção deglutida, ou seja, ação sistêmica, com grande possibilidade de efeitos adversos (Quadro 4).

3.7.2.3.2. CORTICOSTEROIDES SISTÊMICOS

A princípio, o uso de GCs sistêmicos não é indicado para o controle dos sintomas de rinite alérgica. Por outro lado, o uso de GCs por via oral por períodos curtos de tempo (5-7 dias) pode ser apropriado no controle de sintomas nasais graves. Nestes casos de crises mais graves, deve-se excluir a possibilidade de comorbidades associadas, como, por exemplo, rinossinusite bacteriana aguda.

A administração de GCs de uso parenteral especialmente os conhecidos como GCs de depósito (ação prolongada) são proscritos no manejo da rinite, em especial em crianças, devido a efeitos adversos sistêmicos.

3.7.2.4. OUTROS MEDICAMENTOS

3.7.2.4.1. CROMOGLICATO DISSÓDICO

Possui ação estabilizadora da membrana do mastócito e, consequentemente, impede a ação dos mediadores químicos liberados durante a reação alérgica. Um segundo mecanismo seria o aumento da concentração do AMP (adenosina monofosfato) cíclico intracelular, o que evitaria a degranulação mastocitária. Este medicamento não tem ação no fenômeno de união do alérgeno à IgE fixada na membrana mastocitária, durante uma exposição alérgica. É condição essencial para que ele seja eficaz, que seja utilizado de forma profilática por um período antes da exposição ao alérgeno. Sua utilização apenas durante a crise alérgica não alivia os sintomas. É seguro em crianças e gestantes e liberado para uso abaixo dos 2 anos de idade, faixa de idade em que os GCs tópico nasais não são liberados.

3.7.2.4.2. BROMETO DE IPRATRÓPIO

Possui ação anticolinérgica nas fibras trigeminais secretomotoras, que são estimuladas pelos mediadores químicos liberados pela desgranulação dos mastócitos. Sua ação principal é no controle da secreção, na fase tardia da reação alérgica, tendo pouco efeito sobre o restante dos sintomas alérgicos e sobre o olfato. Não disponível em nosso meio a apresentação para uso tópico nasal.

3.7.2.4.3. ANTILEUCOTRIENOS

Os leucotrienos (LTs) são derivados da metabolização do ácido araquidônico. Os LTs que contêm aminoácido cisteínico, são denominados LT-cisteínicos (cys-LT1) e são importantes mediadores da resposta inflamatória na rinite alérgica, causando vasodilatação, exudação plasmática, secreção de muco e uma possível inflamação eosinofílica e consequente congestão nasal.

A ativação celular aumenta o Ca intracelular que em associação à cPLA2 (fosfolipase A2), origina o ácido araquidônico. Ocorre então a ativação de 5-LOX, localizada na membrana nuclear ligada à FLAP (proteína

Quadro 4. Efeitos colaterais dos GCs para uso tópico nasal.

Efeitos locais	Efeitos sistêmicos
<ul style="list-style-type: none"> • irritação local • sangramento • perfuração septal 	<ul style="list-style-type: none"> • interferência no eixo HPA* • efeitos oculares • efeitos sobre o crescimento • reabsorção óssea • efeitos cutâneos

* *hipotálamo-hipófise-adrenal*

ativadora de fosfolipase). Há geração de LTA₄ que é convertido pela LTC₄ sintase em LTC₄, LTD₄ e LTE₄ (cisteinil leucotrienos), que se ligam ao receptor cis-LT₁. Esta via do processo inflamatório pode ser bloqueada por vários tipos de compostos. Os antagonistas de receptores de LTs (ARL) competem na ligação dos LTs ao receptor cis-LT₁.

No Brasil, o antileucotrieno disponível para o tratamento da rinite alérgica é o montelukaste. Estudos clínicos demonstraram a eficácia de montelukaste no tratamento da rinite alérgica, principalmente no alívio dos sintomas congestão e secreção nasal, quando comparado ao placebo.

A rinite induzida por ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não hormonais associada a pólipos nasais e rinossinusite, constitui uma síndrome clínica que pode preceder o desenvolvimento de asma grave em pacientes predispostos. O mecanismo desta hipersensibilidade permanece controverso, embora tenha sido considerada expressão exacerbada da enzima LTC₄ sintetase, com consequente produção excessiva de LTs e exacerbação da rinite e/ou rinossinusite.

O montelukaste pode ser considerado uma alternativa terapêutica para os pacientes com asma e rinite alérgica concomitantes, na rinite induzida pelo ácido acetilsalicílico e em pacientes com dificuldade de adesão aos regimes de tratamento com medicação tópica nasal, considerando-se seu benefício quando comparado ao placebo e principalmente pelo seu perfil de segurança.

3.8. IMUNOTERAPIA ESPECÍFICA

A imunoterapia específica (IT) com alérgeno foi introduzida na prática médica para o tratamento de rinite alérgica e é recomendada em diretrizes nacionais e internacionais, como única terapêutica específica para as rinites alérgicas, em crianças e adultos, com potencial curativo. IT é “a prática de administrar quantidades gradualmente maiores de um extrato alergênico em indivíduo alérgico para melhorar os sintomas associados à exposição subsequente ao mesmo alérgeno”. IT é um procedimento efetivo no tratamento de pacientes com doenças alérgicas mediadas por IgE para alérgenos definidos. Pela modificação da resposta biológica, influencia as respostas imunológicas iniciadas pelo alérgeno e restabelece parcialmente o desequilíbrio Th1/Th2 do indivíduo alérgico. Linfócitos B e T, células Treg, anticorpos bloqueadores, IL-10 e outras citocinas estão envolvidas na ação da IT. IT com injeções de alérgenos é recomendada para pacientes com alergia respiratória mediada por anticorpos IgE, cujos sintomas respondem inadequadamente à terapêutica recomendada por diretrizes clínicas.

A IT tem por objetivo reduzir o grau de sensibilização e consequentemente a inflamação tecidual característica da rinite alérgica. A indicação da imunoterapia deve estar fundamentada em alguns aspectos principais:

comprovação da sensibilização alérgica mediada por IgE, relevância da alergia no desencadeamento de sintomas do paciente e disponibilidade do extrato alergênico padronizado para o tratamento (Quadro 5).

A Organização Mundial da Saúde publicou relatório sobre IT com alérgenos no qual define que deva ser considerada quando os anti-histamínicos e a medicação tópica nasal não controlam os sintomas, em pacientes que não desejam permanecer exclusivamente sob farmacoterapia ou quando o uso dos medicamentos resulta em efeitos indesejáveis. Neste documento destaca, ainda, que a aplicação subcutânea de imunoterapia específica altera o curso natural das doenças alérgicas.

A IT com alérgenos deve ser considerada como parte de um plano de tratamento que inclui medidas de controle ambiental e farmacoterapia. Estudos controlados demonstram seu benefício com alérgenos provenientes de ácaros da poeira doméstica, polens de gramíneas e de proteínas de gato. Já foi demonstrado que pode prevenir o surgimento de novas sensibilizações, assim como impedir o surgimento de asma em pacientes com rinite alérgica.

Na rinite alérgica, IT é melhor nas formas sazonais do que nas perenes, melhorando sintomas e a qualidade de vida de pacientes tratados. É o único tratamento atualmente que altera a resposta imunológica e com efeitos que persistem anos após sua descontinuação.

Pacientes monossensibilizados têm maior probabilidade de demonstrar os efeitos da IT com alérgenos. Não há limite maior ou menor de idade para IT com alérgenos.

A imunoterapia por via sublingual pode ser um tratamento seguro e eficaz para todas as idades, desde que um mecanismo atópico esteja envolvido na patogênese da doença, apesar de a eficácia em crianças menores de 5 anos de idade não estar muito bem documentada.

A eficácia da IT depende da dose utilizada do antígeno alergênico. O esquema de aplicação da imunoterapia deve ser individualizado e permanentemente acompanhado pelo médico. A aplicação da imunoterapia deve obedecer a um planejamento baseado na intensidade da sensibilização do paciente.

A principal via de administração da IT com alérgeno é a injeção subcutânea. No entanto, estudos

Quadro 5. Fundamentos para imunoterapia específica com alérgenos.

- sensibilização comprovada a alérgenos ambientais (testes cutâneos e/ou determinação de IgE específica)
- relação entre exposição ao alérgeno e manifestação clínica
- disponibilidade de extrato alergênico padronizado comprovadamente potente e eficaz

recentes também demonstram sua eficácia pela via sublingual, desde que sejam empregadas doses elevadas de alérgenos, em torno de 50 a 100 vezes maiores que as utilizadas pela via subcutânea. A maior parte destes estudos foi realizada em países europeus empregando alérgenos de polens e de ácaros da poeira doméstica. A imunoterapia sublingual resulta em diminuição dos sintomas e da necessidade de medicamentos. Meta-análises mostraram que a IT sublingual é um tratamento seguro, reduz sintomas e necessidade de medicação em pacientes com rinite alérgica e asma. Novas formulações, como comprimidos de dissolução sublingual e adjuvantes direcionados para a mucosa oral, aumentam a eficácia do tratamento com a IT sublingual. Apesar de estudos convincentes, ainda faltam mais informações sobre o mecanismo de ação, doses ótimas e comparação com o tratamento convencional por via subcutânea.

Cabe ressaltar que as preparações para imunoterapia específica com alérgenos, para uso subcutâneo ou sublingual, devem ser individualizadas quanto à composição e concentração e somente podem ser disponibilizadas por prescrição médica. Portanto, não são passíveis de comercialização em farmácias e drogarias.

O benefício da IT deve ser avaliado periodicamente quanto à qualidade da resposta terapêutica, pela melhora clínica (intensidade e frequência dos sintomas), diminuição do consumo e/ou da necessidade de medicamentos. Para orientar a aplicação de imunoterapia o médico deve ter capacitação específica. A aplicação de imunoterapia com alérgenos por qualquer via é acompanhada de riscos. Ao iniciá-la, o paciente deverá ser informado desta possibilidade e o médico deve estar preparado para tratar reações adversas, que podem ser graves.

A IT está contraindicada em pacientes com doença coronariana ou em uso de betabloqueadores e nos casos de alterações do sistema imunológico, tais como imunodeficiências e doenças autoimunes. A IT pode ser indicada em crianças pré-escolares e nos idosos, não devendo ser iniciada durante a gravidez. Todavia, mulheres em uso de imunoterapia, que venham a engravidar, podem continuar o tratamento.

Existe intensa pesquisa para desenvolver alérgenos mais potentes e com menor risco de induzir reações, assim como para preparar veículos ou adjuvantes que favoreçam a mudança da resposta imunológica. Alérgenos recombinantes viabilizam a padronização das fórmulas e a manipulação da estrutura do alérgeno mantém sua antigenicidade sem desencadear reações anafiláticas. Esta estratégia permite utilizar doses maiores dos alérgenos necessárias para induzir tolerância imunológica com maior segurança. O

alúmen adsorvido nos extratos alergênicos é utilizado há décadas como adjuvante nas formulações de vacinas de depósito, mostrando-se eficaz e reduzindo o número de reações adversas. Dosagens de alérgenos estão sendo usadas para formulações de vacinas e testes diagnósticos em alergia, ainda que não haja padrões internacionais. Espera-se que alérgenos recombinantes ou modificados por processos químicos e melhor caracterizados e padronizados sejam incorporados ao tratamento imunoterápico da alergia.

Reações sistêmicas ocorrem tanto na fase de indução quanto na fase de manutenção quando os pacientes são extremamente sensibilizados ao alérgeno e em métodos de aplicação acelerados (*rush* ou *cluster*) para encurtar o tempo da fase de indução. A maioria das reações sistêmicas é leve, as reações adversas tardias também são leves, em sua maioria, com sintomas semelhantes às reações imediatas, tais como asma, cefaleia, conjuntivite, prurido e fadiga. Os pacientes devem permanecer sob supervisão médica, por 30 minutos após a injeção, em ambiente preparado para atender reações sistêmicas.

3.9. SOLUÇÃO SALINA

Durante décadas as soluções salinas têm sido empregadas na lavagem nasal, bem como coadjuvante no tratamento de afecções nasais agudas e crônicas. Por ser método barato, prático e bem tolerado tornou-se muito difundido, porém pouco estudado. Afecções como rinite alérgica e rinossinusite crônica determinam prejuízo acentuado da depuração mucociliar, quer seja por alteração na composição do muco e/ou por diminuição na frequência do batimento ciliar. A solução de cloreto de sódio (NaCl) tem a propriedade de diminuir a viscosidade do muco nasal in vitro. Entretanto, o mecanismo exato pelo qual a solução salina hipertônica atua na via aérea não é conhecido. A literatura é escassa no que se refere especificamente à utilização de solução hipertônica como coadjuvante no tratamento da rinite alérgica. Diferentes concentrações de NaCl podem ser utilizadas na lavagem nasal e não há consenso sobre o tema.

Quanto à forma de administração da solução salina, há três métodos bastante difundidos:

- pressão positiva – paciente faz aplicação da solução por dispositivo tipo seringa.
- pressão negativa – o paciente “aspira” a solução colocada, por exemplo, na palma da mão.
- uso de aplicadores – nebulizadores ou aerossol dosimetrado.

Estudos que comparam a eficiência dos três métodos indicam que as fossas nasais podem ser bem higienizadas por qualquer uma das técnicas.

PONTOS IMPORTANTES

TRATAMENTO

- Medidas não farmacológicas
 - controle ambiental
- Medidas farmacológicas
 - anti-histamínicos
 - descongestionantes
 - corticosteroides
 - outros
 - cromoglicato dissódico
 - brometo de ipratrópio
 - antileucotrienos
- Imunoterapia
- Solução salina

4. DESENVOLVIMENTO DE DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA

As recomendações terapêuticas devem ser baseadas em evidências, portanto em ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo (ERCP). A maioria dos estudos realizados empregou a classificação

prévia da rinite, ou seja rinite alérgica sazonal ou polínica e rinite alérgica perene.

O nível das recomendações (Quadro 6) está classificado de acordo com Shekelle et al (1999) em “A” quando baseia-se em metanálises e estudos controlados e randomizados, “B” em estudos controlados sem randomização ou *quasi* experimental, “C” em estudos descritivos não experimentais e “D”, na experiência clínica de especialistas ou opinião de comitês.

É frequente o emprego de tratamentos alternativos (homeopatia, ervas naturais e acupuntura) para o

Quadro 6. Categoria das evidências para recomendação das opções de tratamento para a rinite alérgica. Modificado do ARIA *update* (Bousquet et al, 2008).

	Sazonal		Perene	
	Adultos	Crianças	Adultos	Crianças
Anti-histamínico oral	A	A	A	A
Anti-histamínico nasal	A	A	A	A
Corticosteroide nasal	A	A	A	A
Cromoglicato dissódico nasal	A	A	A	B
Antileucotrienos	A	A		
Imunoterapia específica com alérgenos				
• via subcutânea	A	A	A	A
• via sublingual*	A	A	A	A
• via tópica nasal*	A			
Controle ambiental	D	D	D	D

* *Recomendações restritas a doses altas de alérgenos.*

tratamento da rinite alérgica, mas não há evidências consistentes que deem suporte para tais terapias. Há necessidade de mais ensaios controlados e randomizados para avaliar a eficácia destas terapias nas doenças alérgicas antes que a sua utilização seja recomendada.

O efeito dos diferentes medicamentos usados para o tratamento da rinite alérgica estão sumarizados no Quadro 7.

5. OUTRAS RINITES

5.1. RINITE INFECCIOSA

Podem ser classificadas em agudas e crônicas. As agudas representam um grande número, talvez o maior delas e podem ser virais ou bacterianas.

5.1.1. RINITES VIRAIS AGUDAS

Muitos microrganismos podem estar presentes no ar ambiental, sendo capazes de atacar a mucosa nasal. Normalmente, trata-se de um vírus, do qual existe uma extensa variedade: o Rinovírus é responsável por

30% a 50% dos casos; 35% não são identificáveis; 20% a 50%: Coronavírus, Parainfluenza Vírus, Adenovírus, Enterovírus, Influenza e Vírus Sincicial Respiratório. A maioria provoca exclusivamente uma rinite aguda, enquanto alguns provocam apenas inflamação da mucosa nasal como parte das suas manifestações.

Foi demonstrado que infecções de vias aéreas superiores causadas por rinovírus têm papel importante na etiologia da rinossinusite aguda, pela inflamação local, diminuição do transporte mucociliar, edema de mucosa e obstrução de óstios dos seios paranasais.

A transmissão se faz por contato pessoal (perdigotos), frequentemente seguido por contaminação bacteriana secundária inespecífica. Comumente não é acompanhada de febre ou complicações, tem resolução espontânea e o tratamento deve ser sintomático, composto por higiene nasal (lavagens ou gotas com soro), descongestionantes locais (por poucos dias) ou sistêmicos, analgésicos e antitérmicos, quando necessário.

A causada pelo vírus da influenza é epidêmica e pode ocasionar pandemias. Induz sintomas de maior gravidade que os resfriados comuns, sendo usualmente acompanhada de febre, mal estar, cefaleia e predispõe complicações como infecção bacteriana

Quadro 7. Efeito dos medicamentos sobre os sintomas de rinite alérgica.

	Espirros	Rinorreia	Obstrução nasal	Prurido nasal	Sintomas oculares
Anti-histamínicos					
• Oral	++	++	+	+++	++
• Nasal	++	++	+	++	
• Ocular					+++
Corticosteroides					
• Nasal	+++	+++	+++	++	++
Cromonas					
• Nasal	+	+	+	+	
• Ocular					++
Descongestionantes					
• Nasal			++++		
• Oral			+++		
Antileucotrienos		+	++		++

Modificado de van Cauwenberge et al, 2000.

secundária (sinusite, otite, pneumonia, etc.). Como o vírus da influenza (tipo A) sofre frequentes mutações, as campanhas de vacinação anuais minimizam o problema, mas não conseguem controlá-la completamente. Devido às possíveis complicações em pacientes idosos, cardiopatas, pneumopatas e com síndrome da imunodeficiência adquirida, recomenda-se a imunização anual antes do período de outono-inverno.

5.1.2. RINITES BACTERIANAS AGUDAS

Em casos mais raros, a rinite pode ser, inicialmente, provocada por bactérias; por outro lado, é muito mais comum que uma infecção viral debilite ainda mais as defesas da mucosa nasal e favoreça uma sobreinfecção bacteriana.

As contaminações bacterianas nasais são devidas aos seguintes agentes: *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Neisseria meningitidis* e bacilos gram-negativos. Não devemos esquecer que o *Haemophilus influenzae* também se faz presente e pode ser responsável por várias complicações. Os antibióticos destinam-se apenas as ocasiões em que o médico detecta a existência de uma infecção bacteriana, sobretudo quando as secreções nasais são espessas e adoptam uma cor entre o amarelo e o esverdeado.

5.1.3. RINITES INFECCIOSAS CRÔNICAS

De frequência menor, podem ser divididas em específicas e inespecíficas. Uma das características mais comuns da **rinite crônica** é gotejamento pós-nasal.

5.1.3.1. ESPECÍFICAS

São as decorrentes das chamadas doenças ulcerosas e granulomatosas, com repercussão no nariz. A leishmaniose e a hanseníase são muito comuns e, mais raramente, a rinosclerose (esclerose) e a rinosporidiose. Devemos lembrar que a Blastomicose sul-americana (paracoccidioidomicose) pode comprometer a pele do vestíbulo nasal, mas raramente afeta sua mucosa. Muito raro também é o comprometimento do nariz pela tuberculose e sífilis. Atualmente, devemos estar atentos para os comprometimentos crônicos e não usuais do nariz, pois podem estar associados a imunodeficiências.

5.1.3.2. INESPECÍFICAS

São raras se entendidas como rinite pura, pois normalmente são associadas a quadro sinusal, definindo uma rinossinusite. Quando ocorre, devemos ter em conta doenças como a síndrome da discinesia ciliar (infertilidade, rinossinusite, bronquite, situs inverso em 50% dos casos), Síndrome de Young ou do muco viscoso, com quadro clínico semelhante à síndrome da discinesia ciliar, porém com estrutura ciliar normal e

fertilidade preservada, ou a fibrose cística, em que um terço das crianças apresentam sintomas nasais, além da polipose nasal. Malformações ou corpos estranhos também podem mimetizar uma rinite infecciosa crônica.

5.2. OUTRAS FORMAS DE RINITE

As rinites não alérgicas constituem um tipo de rinite que pode apresentar os mesmos sintomas da rinite alérgica, ou seja, espirros, coriza, prurido e obstrução nasal, porém não mediadas por reação de hipersensibilidade tipo 1 (IgE).

5.2.1. RINITE IDIOPÁTICA

Esta denominação parece ser mais adequada do que “rinite vasomotora” devido os seus fatores desencadeantes serem inespecíficos e seu mecanismo não elucidado. A rinite idiopática é caracterizada por obstrução nasal, gotejamento nasal posterior e rinorreia profusa. Normalmente espirros e prurido nasal não estão presentes.

Tanto a história familiar para alergia como os testes alérgicos são negativos. A dosagem de IgE é normal e o citograma nasal mostra pouco ou nenhum eosinófilo. Odores fortes (perfumes, cloro, solventes), irritantes (fumaça de cigarro), poeira, alterações da temperatura ambiente e da umidade, podem funcionar com gatilho para desestabilizar o sistema nervoso autônomo, levando a uma “hiperreatividade da mucosa nasal”.

O tratamento é feito com corticosteroide tópico nasal. Em casos mais graves de obstrução nasal, um período curto de corticosteroide oral pode ser necessário para alívio da congestão nasal e depois o tratamento pode ser mantido com corticosteroide tópico nasal e anticolinérgico.

O principal objetivo do corticosteroide tópico nasal é melhorar a obstrução nasal e, secundariamente, a rinorreia e o gotejamento nasal posterior.

5.2.2. RINITE EOSINOFÍLICA NÃO-ALÉRGICA (RENA)

Acomete normalmente indivíduos acima dos 20 a 30 anos de idade, que apresentam sintomas perenes de espirros paroxísticos, rinorreia aquosa e prurido nasal, que se agravam pela manhã e melhoram no final do dia.

A causa da rinite eosinofílica não alérgica não está definida. Caracteriza-se pela presença de eosinofilia nasal, pelo desencadeamento de sintomas por irritantes inespecíficos, associados a testes alérgicos cutâneos e níveis de IgE normais.

Aproximadamente 30% dos pacientes com RENA têm pólipos nasais e em alguns casos podem representar um estágio inicial de reação idiossincrásica à aspirina.

O tratamento baseia-se na remoção dos agentes irritantes da mucosa nasal, remoção cirúrgica dos pólipos nasais (se necessário) e corticosteroides tópicos nasais.

Recomenda-se evitar o uso de ácido acetilsalicílico e de anti-inflamatórios não hormonais correlatos.

O Quadro 8 sumariza aspectos clínicos e alterações laboratoriais nos diferentes tipos de rinite.

5.2.3. RINITE HORMONAL

Este tipo de rinite pode ocorrer na gravidez, durante a menstruação, com o uso de contraceptivos orais, hipotireoidismo e acromegalias. Durante a gestação, ocorrem várias alterações hormonais e sanguíneas que podem influenciar a congestão nasal. A progesterona relaxa a musculatura lisa dos vasos nasais elevando o volume sanguíneo e o estrogênio eleva o componente do ácido hialurônico e inibe a acetilcolinesterase, provocando predomínio do SNA parassimpático na submucosa nasal, causando edema da mucosa nasal.

A rinite da gravidez é caracterizada por congestão nasal sem espirros, prurido ou rinorreia e ocorre mais comumente durante o segundo e terceiro trimestre de gestação. Embora deva existir um diálogo com o médico obstetra da paciente, o uso adequado do corticosteroide, particularmente o tópico intranasal, de pouca absorção, parece ser um método seguro de tratamento. Pode ser também utilizado anti-histamínico, cromoglicato dissódico e descongestionantes sistêmicos, como a pseudoefedrina por períodos curtos, em virtude de possíveis efeitos sobre a vascularização placentária.

O hipotireoidismo induz à liberação do hormônio tireotrófico, que estimula a produção do ácido mucopolissacarídeo, com aumento da turgidez e edema das conchas nasais, congestão do tecido subcutâneo, hipertrofia de glândulas mucosas e consequente obstrução nasal.

5.2.4. RINITE INDUZIDA POR DROGAS

Representa 5% das rinites crônicas e é caracterizada por congestão nasal rebote com edema, vermelhidão, engurgitamento e friabilidade da mucosa nasal. Este é

o efeito final do uso prolongado de vasoconstritores nasais tópicos ou por drogas sistêmicas, especialmente os anti-hipertensivos, como: reserpina, guanidina, fentolamina, metildopa, inibidores da ECA, prazosina e betabloqueadores, e ainda por outras drogas, como: aspirina, anti-inflamatórios não hormonais, sildenafila, betabloqueadores oftálmicos de uso tópico e clorpromazina, além dos contraceptivos orais e drogas por aspiração, como a cocaína.

Classicamente, a rinite medicamentosa deve-se ao uso abusivo e prolongado de vasoconstritores tópicos nasais e consequente efeito rebote de vasodilatação que pode se tornar permanente devido à atonia vascular.

No tratamento da rinite medicamentosa por uso de vasoconstritores tópicos nasais, deve-se investigar e tratar a causa que levou o paciente a fazer uso prolongado do fármaco, como as alterações anatômicas nasais. Na primeira instância, deve-se suspender o descongestionante tópico, fazer lavagens salinas nasais e usar corticosteroides sistêmicos e/ou tópicos e descongestionantes sistêmicos. Se as alterações forem de caráter permanente, a cirurgia de conchas nasais inferiores deve ser indicada.

5.2.5. RINITE POR IRRITANTES

Os sintomas deste tipo de rinite podem ser desencadeados pela inalação de diversos produtos químicos e gases, partículas de óleo diesel, drogas, fatores físicos, como ar muito frio ou seco e exposição excessiva à luz. Quando tal reação ocorre em ambientes de trabalho, constitui a rinite ocupacional.

Os agentes irritantes atuam diretamente sobre as terminações nervosas da mucosa, provocando mecanismos reflexos ou também vasodilatação intensa com transudação de líquido, através do sistema nervoso autônomo parassimpático. Isto leva à obstrução nasal, rinorreia aquosa e espirros, que variam conforme o tipo e a concentração dos produtos inalados. Dependendo

Quadro 8. Aspectos clínicos e alterações laboratoriais nos diferentes tipos de rinite.

Tipos de Rinite	História familiar de alergia	IgE específica	Eosinofilia em Citograma nasal	Teste alérgico cutâneo	Obstrução nasal	Espirros Pruridos	Coriza
Alérgica	+	+	+	+	+	+	+
Idiopática	-	-	-	-	+	-	+
RENA*	-	-	+	-	+/-	+	+

* Rinite eosinofílica não alérgica.

da substância, poderá haver degranulação de mastócitos por mecanismo imunológico ou não imunológico.

A rinite provocada ou piorada por poluição incide cada vez mais nos centros urbanos com grande número de indústrias e veículos automotores. Os principais determinantes destes quadros são denominados poluentes extradomiciliares: monóxido e dióxido de carbono, compostos de enxofre, de nitrogênio, compostos orgânicos, compostos halogenados, material particulado e ozônio. Partículas de óleo diesel levam à reação inflamatória crônica. Por serem irritantes de toda a mucosa respiratória, agravam doenças respiratórias das vias aéreas, contribuem para o aparecimento de novos problemas (se houver predisposição), por seu efeito cancerígeno ou mesmo potencializador alergênico. Tais poluentes podem causar danos à mucosa respiratória, mesmo quando seus níveis em suspensão no ar estiverem dentro do que se considera aceitável. Estas rinites pioram nos períodos de inversão térmica.

A poluição intradomiciliar é também fator associado a rinites. A “Síndrome do Edifício Enfermo” abrange grande variedade de sintomas respiratórios relacionados à inadequação dos sistemas internos de condicionamento e circulação do ar nos edifícios. Dentre outros poluentes intradomiciliares, a fumaça do cigarro destaca-se como um problema mundial de saúde pública, com efeitos carcinogênicos e irritantes para fumantes ativos e passivos. A irritação da mucosa resulta em produção excessiva de muco, espessamento do revestimento epitelial, diminuição da frequência do batimento ciliar, retenção de secreção com os poluentes nela contidos, além da reconhecida predisposição às infecções recorrentes (rinosinusites, otites).

O diagnóstico se faz pela história, e não raro há dificuldade em se identificar o agente causal. Na rinoscopia anterior, o achado é a importante congestão da mucosa, principalmente das conchas inferiores, com rinorreia intensa.

O tratamento visa afastar o indivíduo preventivamente das áreas poluídas e do contato com as substâncias irritantes. Podem ser usados medicamentos sintomáticos por via tópica ou sistêmica. Medidas que visam controlar fontes poluentes devem ser tornadas pelos órgãos governamentais competentes, com a colaboração da sociedade envolvida.

5.2.6. RINITE ASSOCIADA À ALIMENTAÇÃO

Rinite isolada provocada por alergia alimentar é rara. Os sintomas nasais podem ser provocados pelo alimento ou aditivos nele contidos. Alimentos muito quentes ou muito temperados podem desencadear a “rinorreia gustatória”, associada também a prurido, obstrução e espirros. A capsaicina, presente na pimenta, parece ter importância neste processo. Rinite e asma podem ocorrer em pacientes que inalam, por contato profissional, farinhas de trigo, milho, aveia, centeio e

cevada, assim como sementes oleaginosas, e podem determinar uma doença ocupacional.

As bebidas alcoólicas produzem vasodilatação e obstrução nasal, podendo também provocar alergia ou hipersensibilidade a algum dos seus componentes. Os sulfitos são conservantes fortemente associados à deflagração de quadros respiratórios e urticária; flavorizantes mentolados recentemente têm sido descritos como desencadeantes de rinite e asma.

Na confirmação de rinite por alimentos, o tratamento baseia-se na restrição dos alimentos desencadeantes. No caso da rinite gustatória, pode-se indicar o brometo de ipratrópio por via tópica.

5.2.7. RINITE EMOCIONAL

É o quadro de rinite desencadeado em indivíduos susceptíveis, quando em situações de estresse: sobrecargas psíquica, física, intelectual e emocional. Este distúrbio também aparece em outras situações, como no ato sexual, e ocorre provavelmente por estimulação autonômica parassimpática. Alterações psiquiátricas podem mimetizar doenças, como a asma e a laringite estridulosa, incluindo-se a síndrome do pânico. Em forma de rinites, destacam-se os quadros de somatização, que nos casos mais graves, podem alterar a vida produtiva do paciente e se observam:

- desproporção entre a queixa e o achado físico;
- influência psicossocial importante no desencadeamento dos sintomas, por exemplo, por perda do emprego, morte de parente com câncer de vias aéreas superiores, etc.;
- utilização inapropriada, excessiva de recursos médicos, paralela à resistência em procurar ajuda psiquiátrica.

O sintoma predominante é a obstrução nasal em decorrência de congestão da mucosa. Pode haver sintomas associados, como: rinorreia aquosa, alterações olfativas, ansiedade, depressão, etc.

O tratamento visa orientar maior equilíbrio entre trabalho e lazer, exercícios físicos e atividades visando relaxamento e autoestima. Medicamentos apropriados e orientação psiquiátrica podem ser necessários.

5.2.8. RINITE ATRÓFICA

5.2.8.1. OZENOSA

Caracteriza-se pela atrofia osteomucosa do nariz, principalmente das conchas, que leva à formação de crostas e secreção mucopurulenta, exalando mau cheiro. Sintomas e sinais como cefaleia, hiposmia, obstrução nasal e epistaxe podem estar presentes. A etiologia é desconhecida, atribuindo-se o processo infeccioso como secundário à *Klebsiella ozenae*.

5.2.8.2. SECUNDÁRIA

A rinite atrófica “secundária” parece ser um quadro distinto e de ocorrência rara, muitas vezes reversível. Pode ser resultado de tratamentos cirúrgicos radicais, por exemplo, exérese de tumores nasais ou turbinectomias muito amplas. Granulomatose crônica, sinusite crônica, traumatismo e radiação são causas que contribuem para o estabelecimento de rinite atrófica. O tratamento de ambas se faz com lavagem salina, associada a antibióticos locais e sistêmicos, e também estrógenos. Tratamentos cirúrgicos (rinoplastias) visam estreitar a cavidade do nariz.

5.2.9. RINITE SECUNDÁRIA A VARIAÇÕES ANATÔMICAS ESTRUTURAIS

Em algumas situações encontramos alterações estruturais que dificultam o resultado do tratamento do paciente com rinite. As principais são as seguintes:

- alterações da válvula nasal
- desvio de septo
- perfuração septal
- hipertrofia óssea de conchas uni ou bilaterais
- degeneração polipoide de concha média
- atresia coanal (uni e bilateral)
- hipertrofia acentuada de adenoides

O exame do nariz com espéculo nasal é indispensável em todos os casos de rinite unilateral ou persistente. O ideal é complementar o exame pela endoscopia nasal, a qual tornará possível a identificação de alterações estruturais, sendo o tratamento dirigido para a correção da causa.

5.2.10. PÓLIPOS NASAIS

A polipose nasal (PN) é uma doença inflamatória crônica da mucosa nasal que acomete em torno de 0,5% da população. O acometimento de crianças e adolescentes é incomum, sendo que sua incidência aumenta com a faixa etária, atingindo o pico em pacientes com mais de 50 anos. Muitas doenças estão relacionadas com o aparecimento de pólipos nasais, entre as quais: intolerância ao ácido acetilsalicílico, fibrose cística, RENA, asma, síndrome de Churg-Strauss, sinusite fúngica alérgica, discinesia ciliar (síndrome de Kartagener) e síndrome de Young.

Os pólipos nasais podem ser classificados em:

- pólipo antrocoanal: pólipo único, normalmente proveniente do seio maxilar.
- pólipos de contato: decorrentes de áreas de contato de mucosa, normalmente da região do meato médio.
- pólipos associados à rinossinusite crônica sem eosinofilia: polipose difusa com exame histopatológico demonstrando discreto infiltrado eosinofílico.
- pólipos associados à rinossinusite crônica com eosinofilia: polipose difusa com exame histopatológico

demonstrando intenso infiltrado eosinofílico.

- pólipos associados a doenças específicas (fibrose cística, discinesia ciliar, etc.).

É importante ressaltar a importância da avaliação otorrinolaringológica quando o paciente refere secreção pós-nasal, cacosmia e alteração no olfato. A nasofibrosopia se impõe acompanhada de biópsia se o pólipo for visualizado.

O tratamento inicial da PN é clínico (exceção: pólipo antrocoanal). Entre os tratamentos propostos estão:

- lavagem nasal com soro fisiológico
- uso tópico de corticosteroides
- uso sistêmico de corticosteroides (eventual)
- uso sistêmico de antimicrobianos
- uso sistêmico de anti-histamínicos (pólipos eosinofílicos)

A exérese cirúrgica da PN deve ser indicada quando a resposta ao tratamento clínico não for satisfatória, o que acaba ocorrendo em grande parte destes pacientes.

6. CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

6.1. RINITE ALÉRGICA LOCAL

Nos últimos anos surgiram evidências que mostram que alguns pacientes diagnosticados como tendo rinite não alérgica ou rinite idiopática desenvolvem sintomas de uma alergia local após exposição natural a alérgenos, com produção local de IgE específica e liberação de mediadores inflamatórios e ausência de atopia sistêmica (clínica e laboratorial). Os testes de provocação nasal nesses pacientes, com um ou mais alérgenos suspeitos, passaram a evidenciar sintomas clássicos da rinite alérgica e a detecção de mediadores como a triptase na secreção nasal, sugerindo um novo tipo de rinite: rinite alérgica local (RAL) ou entopia.

A RAL é definida como um novo fenótipo da rinite, com eclosão de sintomas semelhantes aos da rinite alérgica após exposição a aeroalérgenos, com níveis baixos de IgE total e testes cutâneos e IgE específica negativos. A comprovação diagnóstica é baseada nos testes de provocação nasal, com presença de triptase, IgE específica e proteína catiônica eosinofílica (PCE) no lavado nasal.

É uma doença inflamatória das vias aéreas superiores e alguns trabalhos evidenciam que cerca de 45% dos pacientes com rinite não alérgica apresentem RAL. Como 40% das rinites idiopáticas são inflamatórias é possível que um grande número desses pacientes apresentem RAL.

O provável diagnóstico da RAL se inicia pela história sugestiva de rinite alérgica e pelo resultado

negativo dos testes cutâneos e determinação de IgE sérica específica para aeroalérgenos. A confirmação diagnóstica é feita pelos testes de provocação nasal. O primeiro relato de respostas locais nasais durante provocação nasal em pacientes caracterizados como tendo rinite não alérgica data de 1975. Documentou-se resposta positiva aos testes de provocação nasal com *Dermatophagoides pteronyssinus* em pacientes com quadro provável de rinite alérgica, mas com testes cutâneos negativos e IgE sérica total baixa. Estudos mais recentes confirmaram os mesmos achados em pacientes com história sugestiva de rinite alérgica, sem evidência laboratorial de atopia, quando submetidos à provocação nasal com aeroalérgenos: sintomas de alergia nasal, presença de mediadores inflamatórios no lavado nasal, assim como resposta dual (imediate e tardia).

Os testes de provocação nasal podem ser realizados com um único alérgeno ou com vários. Recomenda-se evitar o uso de corticosteroides tópicos nasal (4 semanas), anti-histamínicos sistêmicos (2 semanas) e vasoconstritores nasais (1 semana) antes da sua realização. Durante o desencadeamento deve-se avaliar sintomas, se possível a determinação das concentrações de triptase, IgE específica e proteína catiônica eosinofílica no muco nasal, após 15 minutos, 1 hora, 2 horas, e 24 horas. Os sintomas aparecem em poucos minutos, assim como os níveis de triptase. Os níveis de IgE específica e da proteína catiônica eosinofílica encontram-se aumentados em 24 horas

O tratamento da RAL não difere do da rinite alérgica. Os sintomas de RAL tendem a diminuir com o uso de corticosteroides tópicos nasais, podendo haver também boa resposta com a administração de antihistamínicos sistêmicos.

Como se trata de um novo tipo de rinite será necessário estudo para avaliar o resultado da imunoterapia específica nesses pacientes. Pacientes com RAL sensibilizados localmente ao pólen obtiveram alguns benefícios, como diminuição do escore de sintomas e do uso de medicamentos após seis meses de imunoterapia específica. Alguns autores especulam se a RAL não seria um primeiro degrau para o desenvolvimento da rinite alérgica.

6.2. CRIANÇAS

Crianças com rinite alérgica têm frequência elevada de infecções de vias aéreas superiores, que tendem a agravar a rinite e podem acarretar complicações. Rinites virais podem ocorrer já nas primeiras semanas de vida, tornando-se mais frequentes com o contato com outras crianças em creches, escolas e com seus irmãos. Na faixa etária de 2 a 6 anos a frequência média é de seis resfriados ao ano. No entanto, infecções bacterianas secundárias podem prolongar esse tipo de rinite por várias semanas. Por outro lado, considerando-se que os seios paranasais estão anatomicamente integrados às cavidades nasais, este processo inflamatório poderia

constituir uma rinossinusite. Rinites de natureza viral com duração maior do que 7-10 dias sugerem fortemente essa complicação.

Rinite desencadeada por aeroalérgenos é pouco observada até os 4 ou 5 anos de vida, sendo difícil de ser diferenciada das rinites infecciosas. Com o avançar da idade, há um progressivo aumento de sua incidência, atingindo seu pico entre o período de adolescência e adulto jovem. Segundo o estudo ISAAC, conduzido no Brasil, a prevalência média do diagnóstico de rinite foi de 19,9% para crianças de 6 a 7 anos. Em crianças que apresentem rinossinusites infecciosas, otites médias e tonsilites recorrentes é importante a avaliação de uma causa alérgica ou de uma deficiência imunológica.

Rinite idiopática e rinite eosinofílica não-alérgica (RENA) são pouco frequentes na infância, e a polipose nasal também. Entretanto, a sua presença torna obrigatória a exclusão diagnóstica de fibrose cística. A intolerância ao ácido acetilsalicílico (idiossincrasia) ocorre mais comumente em adolescentes e adultos jovens. A rinite alérgica pode ser desencadeada por alimentos, mas é muito pouco frequente como sintoma exclusivo.

6.3. IDOSOS

A rinite persistente nos idosos raramente tem causa alérgica, sendo geralmente provocada por mecanismos não alérgicos, como o desequilíbrio autonômico ou sequelas de distúrbios nasais prévios e do uso de medicamentos. Um dos melhores exemplos de hiperreatividade nasal nesta faixa etária é o “gotejamento nasal do idoso”, caracterizada por rinorreia aquosa clara e profusa, formando um gotejamento retrorinal. Nesses casos, instilação de brometo de ipratrópio pode ser benéfica.

Rinite de causa alérgica também pode estar presente, sendo recomendável cautela na escolha terapêutica, devido à idade. Os anti-histamínicos de segunda geração são mais seguros nos idosos, já os clássicos podem causar retenção urinária e problemas de acomodação visual. Vasoconstritores, especialmente os sistêmicos, mais frequentemente promovem efeitos colaterais cardiovasculares, do sistema nervoso central e retenção urinária.

Muitos idosos recebem numerosos tratamentos para comorbidades. Alguns medicamentos como inibidores da ECA e betabloqueadores podem agravar a obstrução nasal. A probabilidade de ocorrer interação entre drogas aumenta com a idade e com a quantidade de drogas utilizadas. O “clearance” dos antagonistas dos receptores de leucotrienos está diminuído nos idosos podendo ocorrer potencial interação com drogas que induzem o sistema CYP 3A4 ou 2C9.

6.4. GESTANTE E NUTRIZ

Obstrução nasal e rinorreia podem ocorrer principalmente no último trimestre da gestação e costumam desaparecer rapidamente após o parto. A intensidade dos sintomas se correlaciona com os níveis de estrogênio no sangue. A rinite alérgica pode potencialmente melhorar, piorar ou até mesmo ficar inalterada durante a gravidez. O tratamento deve ser cauteloso nesta fase. Anti-histamínicos de primeira geração têm sido os mais usados. Meta-análise não documentou aumento de malformações congênitas entre gestantes tratadas com anti-histamínicos de primeira geração. A segurança dos anti-histamínicos de segunda geração em gestantes tem menor número de estudos controlados. Levantamentos em bases de dados populacionais não tem documentado associação entre esses fármacos e aumento de malformações congênitas. Estudos experimentais em animais com cetirizine, levocetirizine e loratadina mostraram serem esse fármacos seguros, apesar disso receberam pela *Food and Drug Administration* categoria B e a fexofenadina e a desloratadina foram categorizados como categoria C.

A quantidade de anti-histamínico (fexofenadina, loratadina, desloratadina) excretada no leite materno é muito baixa e com pouca chance de causar transtornos aos lactentes em aleitamento materno.

Estudos têm demonstrado que os descongestionantes sistêmicos podem causar distúrbios vasculares na placenta e no feto. As associações com pseudoefedrina oral têm sido consideradas o descongestionante sistêmico de escolha para uso durante a gravidez. Entretanto, dados recentes têm associado seu uso, assim como o de outros descongestionantes, no primeiro trimestre da gravidez, com o aumento do risco do desenvolvimento de malformação congênita como a gastrosquise.

Solução salina e cromoglicato dissódico podem ser utilizados como terapêutica adjuvante. Nos casos mais graves os corticosteroides de uso tópico nasal, que já demonstraram poucos efeitos adversos, devem ser considerados, dando-se preferência à budesonida (grau de recomendação B) por ter volume significativo de estudos durante a gestação. Estudos que avaliaram a quantidade desse fármaco excretada no leite materno mostraram concentração muito baixa e destituída de possíveis riscos de efeitos sobre o lactente. Na presença de rinite infecciosa bacteriana durante a gravidez, a amoxicilina deve ser o antibiótico de primeira escolha.

6.5. ATLETA

Exercício é fator desencadeante de doenças de natureza alérgica como asma, urticária e anafilaxia. Rinite desencadeada por exercício tem como principal manifestação a rinorreia, sendo esta mais intensa e com maior potencial de interferir sobre o desempenho aos exercícios, entre os indivíduos com doença alérgica de base.

O exercício físico é, por si só, um potente vasoconstritor. A resistência nasal decresce gradualmente com o aumento da pulsação, devido principalmente à liberação de noradrenalina. Em circunstâncias normais, não ocorre efeito rebote e a vasoconstricção tem duração de cerca de uma hora após o exercício. Em alguns atletas, como corredores de longas distâncias ou ciclistas, efeito rebote pode ocorrer após um curto período de aumento da patência nasal. O nariz, então, bloqueia por um considerável período de tempo, o que pode afetar o desempenho do atleta no esporte.

Ao se prescrever medicação para o controle da rinite em atletas, dois princípios devem ser considerados:

- o medicamento preconizado não pode ser proibido nas competições (lista de *doping*).
- a medicação não deve ter efeito adverso que afete o desempenho no esporte.

Os medicamentos citados na Tabela 14 podem induzir resultados positivos pelo teste de *doping*.

Anti-histamínicos, antileucotrienos, ipratrópio nasal, cromoglicato nasal e imunoterapia específica são permitidos.

Os seguintes medicamentos têm influência sobre o desempenho físico:

- anti-histamínicos de primeira geração têm efeito sedante e anticolinérgico
- imunoterapia pode causar desconforto no local da injeção subcutânea por vários dias.

Levando-se em conta essas considerações, se o atleta com rinite alérgica necessitar de tratamento medicamentoso, deve-se preferir um anti-histamínico-H₁ de segunda geração e/ou um corticosteroide tópico. Em casos de rinite sazonal, a imunoterapia pode reduzir a necessidade ou a quantidade de medicação adicional. Ela deve ser iniciada três meses antes da temporada esportiva, e os pacientes deveriam ser aconselhados a evitar exercícios físicos mais intensos no dia da injeção. É importante que todas as drogas preconizadas para atletas

Tabela 14. Medicamentos que induzem o exame de doping positivo

Vasoconstrictores

- Derivados da betafeniletilamina
- Efedrina (oral e nasal)
- Pseudoefedrina (oral e nasal)

Corticosteroides

- Sistêmicos
- Tópicos *

* Estes são permitidos se o atleta puder entregar uma declaração da prescrição médica sobre as indicações terapêuticas.

com rinite sejam notificadas aos órgãos responsáveis pela organização das competições.

7. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico na rinite alérgica refratária ao tratamento clínico visa corrigir as alterações nasais crônicas associadas.

Os procedimentos cirúrgicos, listados abaixo, têm por objetivo a redução da hipertrofia da mucosa e da hipertrofia óssea, ou ambos:

- luxação lateral da concha nasal
- turbinectomia parcial
- turbinoplastia inferior
- criocirurgia
- vaporização a laser
- ressecção submucosa
- eletrocauterização de superfície
- eletrocauterização da submucosa
- ablação por radiofrequência

Até o momento, nenhuma técnica foi estabelecida como padrão-ouro. A remoção completa da concha inferior, também denominada de turbinectomia total, deve ser evitada por alterar a fisiologia nasal, provocar dor retro-ocular em ambientes com temperatura baixa, formar crostas persistentes e rinite seca. Ela deve ser restrita a casos de cirurgia para ressecção de tumores.

A infiltração de corticosteroide nas conchas nasais vem sendo desencorajada, pois seu efeito é fugaz e também há relatos de trombose da artéria central da retina.

8. ADESÃO AO TRATAMENTO

Com muita frequência os pacientes que sofrem de rinite alérgica abandonam seus tratamentos após curto período de tempo. Trata-se de doença crônica, cujos sintomas são de leve intensidade na maioria dos pacientes, sendo frequentemente subestimada por todos: médicos, pacientes e familiares. Entretanto, em suas formas moderadas a graves há deterioração significativa da qualidade de vida, pode haver comprometimento do sono, da atenção, concentração e capacidade de aprendizagem, do desenvolvimento facial e torácico, que podem ser desastrosos ao paciente.

A adesão ao tratamento está relacionada a diversos fatores da doença, dos medicamentos, da frequência da sua administração, da via de administração e do paciente. O sucesso do tratamento de uma doença crônica depende essencialmente da adesão.

9. REFERÊNCIAS

1. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109(4):636-42.
2. Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):780-91.
3. Alaranta A, Alaranta H, Heliovaara M, Alha P, Palmu P, Helenius I. Allergic rhinitis and pharmacological management in elite athletes. *Med Sci Sports Exerc.* 2005;37(5):707-11.
4. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF, Jr Philpot EE, Faris MA, Kral KM, et al. No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23(6):407-13.
5. Allen DB. Effects of inhaled steroids on growth, bone metabolism and adrenal function. *Expert Rev Respir Med.* 2007;1(1):65-74.
6. Anderson HR, Ruggles R, Pandey KD, Kapetanakis V, Brunekreef B, Lai CK, et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Occup Environ Med.* 2010;67(5):293-300.
7. Aouad RK, Chiu AG. State of the art treatment of nasal polyposis. *Am J Rhinol Allergy.* 2011;25(5):291-8.
8. Arruda LK, Rizzo, Chapman MD, Fernandez-Caldas E, Bagg D, Platts-Mills TA, Naspitz CK. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. *Clin Exper Allergy.* 1991;21(4):433-9.
9. Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CK, Ait-Khaled N, et al. ; ISAAC Phase One Study Group. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res.* 2010;11:8.
10. Aubier M, Neukirch C, Peiffer C, Melac M. Effect of cetirizine on bronchial hyperresponsiveness in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2001;56(1):35-42.
11. Bachert C. A review of the efficacy of desloratadine, fexofenadine, and levocetirizine in the treatment of nasal congestion in patients with allergic rhinitis. *Clin Ther.* 2009;31(5):921-44.
12. Bachert C, Kuna P, Sanquer F, Ivan P, Dimitrov V, Gorina MM, et al.; Bilastine International Working Group. Comparison of the efficacy and safety of bilastine 20 mg vs desloratadine 5 mg in seasonal allergic rhinitis patients. *Allergy.* 2009;64(1):158-65.
13. Baena-Cagnani CE, Berger WE, DuBuske LM, Gurné

- SE, Stryszak P, Lorber R, et al. Comparative effects of desloratadine versus montelukast on asthma symptoms and use of beta 2-agonists in patients with seasonal allergic rhinitis and asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2003;130(4):307-13.
14. Baena-Cagnani CE, Patel P. Efficacy and long-term safety of mometasone furoate nasal spray in children with perennial allergic rhinitis. *Curr Med Res Opin*. 2010;26(9):2047-55.
 15. Cagnani CE, Solé D, Díaz SN, Zernotti ME, Sisul JC, Borges MS, et al. Allergic rhinitis update and its impact on asthma (ARIA 2008). Latin American perspective. *Rev Alerg Mex*. 2009;56(2):56-63.
 16. Barnes PJ. Corticosteroid effects on cell signalling. *Eur Respir J*. 2006;27(2):413-26.
 17. Baroody FM, Suh SH, Naclerio RM. Total IgE serum levels correlate with sinus mucosal thickness on computerized tomography scans. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;100(4):563-8.
 18. Baumann I, Plinkert PK. Effect of breathing mode and nose ventilation on growth of the facial bones. *HNO*. 1996;44(5):229-34.
 19. Benninger MS, Holtzer SE, Lan J. Diagnosis and treatment of uncomplicated acute bacterial rhinosinusitis: summary of the Agency for Health Care Policy and Research evidence-based report. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;122(1):1-7.
 20. Bernstein DI, Levy AL, Hampel FC, Baidoo CA, Cook CK, Philpot EE, et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):952-7.
 21. Bernstein IL. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105(1 Pt 1):39-44.
 22. Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(5):365-9.
 23. Besançon-Watelet C, Béné MC, Montagne P, Faure GC, Jankowski R. Eosinophilia and cell activation mediators in nasal secretions. *Laryngoscope*. 2002;112(1):43-6.
 24. Bielory L, Chun Y, Bielory BP, Canonica GW. Impact of mometasone furoate nasal spray on individual ocular symptoms of allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2011;66(5):686-93.
 25. Biggadike K. Fluticasone furoate/fluticasone propionate - different drugs with different properties. *Clin Respir J*. 2011;5(3):183-4.
 26. Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19(2):110-24.
 27. Boulay ME, Morin A, Laprise C, Boulet LP. Asthma and rhinitis: what is the relationship? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(5):449-54.
 28. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. ; World Health Organization; GA(2). LEN; AlterGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy*. 2008;63(86):8-160.
 29. Bousquet J, Bachert C, Canonica GW, Mullol J, Van Cauwenberge P, Jensen CB, et al. Efficacy of desloratadine in persistent allergic rhinitis - a GA²LEN study. *Int Arch Allergy Immunol*. 2010;153(4):395-402.
 30. Braga CR, Rizzo MC, Naspitz CK, Solé D. Nasal provocation test (NPT) with isolated and associated *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) and endotoxin lipopolysaccharide (LPS) in children with allergic rhinitis (AR) and nonallergic controls. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2004;14(2):142-8.
 31. Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(6):2051-7.
 32. Bresciani M, Paradis L, Des Roches A, Vernhet H, Vachier I, Godard P, et al. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107(1):73-80.
 33. Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, De Bruïne FT, van Buchem MA, Sterk PJ, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(4):621-6.
 34. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB, et al.; Global Allergy and Asthma European Network; Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
 35. Bukstein D, Luskin AT, Farrar JR. The reality of adherence to rhinitis treatment: identifying and overcoming the barriers. *Allergy Asthma Proc*. 2011;32(4):265-71.
 36. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;24(1): 1936.
 37. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy*. 2007;62(3):310-6.
 38. Camelo-Nunes IC, Solé D. Allergic rhinitis: indicators of quality of life. *J Bras Pneumol*. 2010;36(1):124-33.
 39. Canonica GW, Passalacqua G. Sublingual immunotherapy in the treatment of adult allergic rhinitis patients. *Allergy*. 2006;61(81):20-3.
 40. Canonica GW, Tarantini F, Compalati E, Penagos M. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic

- rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. *Allergy*. 2007;62(4):359-66.
41. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenge in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1436-40.
 42. Carter NJ. Bilastine: in allergic rhinitis and urticaria. *Drugs*. 2012;72(9):1257-69.
 43. Casale TB. Status of immunotherapy: current and future. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1036-9.
 44. Cervin A, Andersson M. Intranasal steroids and septum perforation: an overlooked complication? A description of the course of events and a discussion of the causes. *Rhinology*. 1998;36(3):128-32.
 45. Chhabra N, Houser SM. The surgical management of allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):779-95.
 46. Chong Neto HJ, Rosário NA. Studying specific IgE: in vivo or in vitro. *Allergol Immunopathol*. 2009;37(1):31-5.
 47. Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D; Latin American ISAAC Group. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(2):62-7.
 48. Church MK. Histamine receptors, inverse agonism, and allergy. *Allergy Clin Immunol Int: J World Allergy Org*. 2004;16(3):112-6.
 49. Ciebiada M, Gorska-Ciebiada M, Barylski M, Kmiecik T, Gorski P. Use of montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine in patients with persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;25(1):1-6.
 50. Cingi C, Ozdoganoglu T, Songu M. Nasal obstruction as a drug side effect. *Ther Adv Respir Dis*. 2011;5(3):175-82.
 51. Ciprandi G, Canonica WG, Grosclaude M, Ostinelli J, Brazzola GG, Bousquet J. Effects of budesonide and fluticasone propionate in a placebo-controlled study on symptoms and quality of life in seasonal allergic rhinitis. *Allergy*. 2002;57(7):586-91.
 52. Ciprandi G, Marseglia GL, Klersy C, Tosca MA. Relationships between allergic inflammation and nasal airflow in children with persistent allergic rhinitis due to mite sensitization. *Allergy*. 2005;60(7):957-60.
 53. Ciprandi G, Tosca M, Passalacqua G, Canonica GW. Long-term cetirizine treatment reduces allergic symptoms and drug prescriptions in children with mite allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2001;87(3):222-6.
 54. Ciprandi G, Caimmi D, Miraglia Del Giudice M, La Rosa M, Salpietro C, et al. Recent developments in United airways disease. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2012;4(4):171-7.
 55. Cole P, Roithmann R, Roth Y, Chapnik JS. Measurement of airway patency. A manual for users of the Toronto systems and other interested in nasal patency measurement. *Ann Otol Rhinol Laryngol Suppl*. 1997;171(1):1-23.
 56. Compalati E, Baena-Cagnani R, Penagos M, Badellino H, Braidó F, Gómez RM, et al. Systematic review on the efficacy of fexofenadine in seasonal allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(1):1-15.
 57. Contencin P, Gumpert L, Sleiman J, Possel L, De Gaudemar I, Adamsbaum C. Nasal fossae dimensions in the neonate and young infant: a computed tomographic scan study. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1999;125(7):777-81.
 58. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: how do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 1):S144-9.
 59. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(3):415-9.
 60. Costa DJ, Bousquet PJ, Ryan D, Price D, Demoly P, Brozek J, et al. Guidelines for allergic rhinitis need to be used in primary care. *Prim Care Resp J*. 2009;18(4):250-7.
 61. Cox L, Nelson H, Lockey R, Calabria C, Chacko T, Finegold I, et al. Allergen immunotherapy: a practice parameter third update. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;127(1 Suppl):S1-55.
 62. Craig TJ, McCann JL, Gurevich F, Davies MJ. The correlation between allergic rhinitis and sleep disturbance. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5 Suppl):S139-45.
 63. Cruz AA. The 'united airways' require an holistic approach to management. *Allergy*. 2005;60(7):871-4.
 64. Cruz AA, Popov T, Pawankar R, Annesi-Maesano I, Fokkens W, Kemp J, et al. ; ARIA Initiative Scientific Committee. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy*. 2007;62(Suppl 84):1-41.
 65. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(1):57-62.
 66. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, Cauwenberge P, Tudoric N, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy*. 2005;60(7):875-81.
 67. Dávila I, Sastre J, Mullol J, Montoro J, Jáuregui I, Ferrer M, et al. Effect of bilastine upon nasal obstruction. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(Suppl 3):2-8.
 68. de Magalhães Simões S, da Cunha SS, Cruz AA, Dias KC, Alcântara-Neves NM, Amorim LD, et al. A community study of factors related to poorly controlled

- asthma among Brazilian urban children. *PLoS One*. 2012;7(5):e37050.
69. Derendorf H. Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med*. 1997;91 Suppl A:22-8.
 70. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy*. 2008;63(10):1292-300.
 71. Des Roches A, Paradis L, Mnardo JL, Bouges S, Daurès JP, Bousquet J. Immunotherapy with standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. VI. Specific immunotherapy prevents the onset of new sensitizations in children. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(4):450-3.
 72. Di Lorenzo G, Pacor MI, Pellitteri ME, Morici G, Di Gregoli A, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in mono-therapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):259-67.
 73. Dykewicz MS. Management of rhinitis: guidelines, evidence basis, and systematic clinical approach for what we do. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):619-34.
 74. Dykewicz MS, Hamilos DL. Rhinitis and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(2 Suppl 2):S103-15.
 75. Ellegard EK, Hellgren M, Karlsson NG. Fluticasone propionate aqueous nasal spray in pregnancy rhinitis. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2001;26(5):394-400.
 76. Emanuel IA, Shah SB. Chronic rhinosinusitis: allergy and sinus computed tomography relationships. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2000;123(6):687-91.
 77. Esteves PC, Rosário Filho NA, Trippia SG, Caleffe LG. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, com sensibilização atópica ao *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e ao *Lolium multiflorum* (LOLIUM) em escolares de 13 e 14 anos e adultos de Curitiba. *Rev Bras Alergia Imunopatol*. 2000;23(6):249-59.
 78. Guidelines to minimize the risk from systemic reactions caused by immunotherapy with allergenic extracts. AAAI Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93(4):811-2.
 79. Fälth A, Bengtsson T, Kennedy BM, Gyllenberg A, Lindberg B, Thorsson L, et al. Exposure of infants to budesonide through breast milk of asthmatic mothers. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):798-802.
 80. Fiocchi A, Pajno G, La Grutta S, Pezzuto F, Incorvaia C, Sensi L, et al. Safety of sublingual-swallow immunotherapy in children aged 3 to 7 years. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;95(3):254-8.
 81. Fireman P. Otitis media and eustachian tube dysfunction: connection to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):S787-97.
 82. Fokkens W, Lund V, Mullol J; European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps Group. EP3OS 2007: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2007. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2007;45(2):97-101.
 83. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps. 2012. *Rhinol Suppl*. 2012;23:1-298.
 84. Di Francesco RC, Passerotii G, Paulucci BE, Miniti A. Respiração oral na criança: repercussões diferentes de acordo com o diagnóstico. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2004;70(5):665-70.
 85. Gawchik S, Goldstein S, Prenner B, John A. Relief of cough and nasal symptoms associated with allergic rhinitis by mometasone furoate nasal spray. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(4):416-21.
 86. Gavalá ML, Bertics PJ, Gern JE. Rhinoviruses, allergic inflammation, and asthma. *Immunol Rev*. 2011;242(1):69-90.
 87. Geraldini M, Rosário Filho NA, Castro FFM, Seba J, Rubini NPM. Alérgenos recombinantes na prática da imunoterapia. *Rev Bras Alerg Imunopatol*. 2008;31(3):92-7.
 88. Gilbert C, Mazzotta P, Loebstein R, Koren G. Fetal safety of drugs used in the treatment of allergic rhinitis: a critical review. *Drug Saf*. 2005;28(8):707-19.
 89. Gosepath J, Amedee RG, Mann WJ. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic Rhinitis. *Laryngoscope*. 2005;115(3):512-6.
 90. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet*. 2011;378(9809):2112-22.
 91. Gross GN. What are the primary clinical symptoms of rhinitis and what causes them? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(3):469-80.
 92. Guadano EM, Serra-Batlles J, Meseguer J, Castillo JA, Molina M, Valero A, et al. Rupatadine 10 mg and ebastine 10 mg in seasonal allergic rhinitis: a comparison study. *Allergy*. 2004;59(7):766-71.
 93. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(3):419-25.
 94. Gupta S, Banfield C, Kantesaria B, Marino M, Clement R, Affrime M, et al. Pharmacokinetic and safety profile of desloratadine and fexofenadine when coadministered with azithromycin: a randomized, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther*. 2001;23(3):451-66.
 95. Hadjojo A, Shek LP, van Bever HP, Lee BW. Rhinitis in children less than 6 years of age: current knowledge and challenges. *Asia Pac Allergy*. 2011;1(3):115-22.
 96. Hamilton RG, MacGlashan DW Jr, Saini SS. IgE antibody-specific activity in human allergic disease. *Immunol Res*. 2010;47(1-3):273-84.

97. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taghialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy*. 2003;33(9):1305-24.
98. Holgate S, Powell R, Jenkins M, Ali O. A treatment for allergic rhinitis: a view on the role of levocetirizine. *Curr Med Res Opin*. 2005;21(7):1099-106.
99. Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I, Olsson P, Cougnard J, Mesbah K, et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2009;64(11):1663-70.
100. Huggins KG, Brostoff J. Local production of specific IgE antibodies in allergic-rhinitis patients with negative skin tests. *Lancet*. 1975;2(7926):148-50.
101. Hultcrantz E, Larson M, Hellquist R, Ahlquist-Rastad J, Svanholm H, Jakobsson OP. The Influence of tonsillar obstruction and tonsillectomy on facial growth and dental arch morphology. *Int J Ped Otolaryngol*. 1991;22(2):125-34.
102. Inanli S, Ozturk O, Korkmaz M, Tutkun A, Batman C. The effects of topical agents of fluticasone propionate, oxymetazoline, and 3% and 0.9% sodium chloride solutions on mucociliary clearance in the therapy of acute bacterial rhinosinusitis in vivo. *Laryngoscope*. 2002;112(2):320-5.
103. Iinuma T, Hirota Y, Kase Y. Radio-opacity of the paranasal sinuses. Conventional views and CT. *Rhinology*. 1994;32(3):134-6.
104. Ikino CMY, D'Antonio W, De La Cortina R, Lessa M, Castilho AM, Goto EY, et al. Telerradiografia lateral de crânio e radiografia de cavum: estudo comparativo em crianças com obstrução nasal. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2000;66(6):592-6.
105. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy Clin Immunol*. 1994;49(19 Suppl):1-34.
106. Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Pappas TE, Lee WM, et al. Evidence for a causal relationship between allergic sensitization and rhinovirus wheezing in early life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(3):281-5.
107. Jacobs R. Ciclesonide for the treatment of seasonal allergic rhinitis. *Exp Rev Clin Immunol*. 2011;7(6):735-41.
108. Johansson SG. ImmunoCAP Specific IgE test: an objective tool for research and routine allergy diagnosis. *Exp Rev Mol Diagn*. 2004;4(3):273-9.
109. Jose J, Coatesworth AP. Inferior turbinate surgery for nasal obstruction in allergic rhinitis after failed medical treatment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;8(12):CD5235.
110. Kalish LH, Arendts G, Sacks R, Craig JC. Topical steroids in chronic rhinosinusitis without polyps: a systematic review and meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;141(6):674-83.
111. Keith PK, Scadding GK. Are intranasal corticosteroids all equally consistent in managing ocular symptoms of seasonal allergic rhinitis? *Cur Med Res Opin*. 2009;25(8):2021-41.
112. Kim BJ, Kwon JW, Seo JH, Kim HB, Lee SY, Park KS, et al. Association of ozone exposure with asthma, allergic rhinitis, and allergic sensitization. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;107(3):214-9.
113. Kovalhuk LC, Rosário NA, Carvalho A. Mediadores inflamatórios, citograma nasal e tomografia computadorizada de seios paranasais em crianças atópicas. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77(4):271-8.
114. Kovalhuk LCS, Rosario NA, Carvalho A, Cruz AA, Calfe LG. Computed tomographic study of paranasal sinuses and nasal lavage in atopic children without sinusitis symptoms. *Pediatr Asthma Allergy Immunol*. 1999;3(13):123-31.
115. Kremer B. Quality of life scales in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(3):171-6.
116. Krishna MT, Huissoon AP. Clinical immunology review series: an approach to desensitization. *Clin Exp Immunol*. 2011;163(2):131-46.
117. Krouse HJ, Davis JE, Krouse JH. Immune mediators in allergic rhinitis and sleep. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002;126(6):607-13.
118. Kubba H, Bingham BJ. Endoscopy in the assessment of children with nasal obstruction. *J Laryngol Otol*. 2001;115(5):380-4.
119. Kumar R, Kumar D, Parakh A. Fluticasone furoate: a new intranasal corticosteroid. *J Postgrad Med*. 2012;58(1):79-83.
120. Kuna P, Bachert C, Nowacki Z, van Cauwenberge P, Agache I, Fouquert L, et al. Efficacy and safety of bilastine 20 mg compared with cetirizine 10 mg and placebo for the symptomatic treatment of seasonal allergic rhinitis: a randomized, double-blind, parallel-group study. *Clin Exp Allergy*. 2009;39(9):1338-47.
121. Kurtz JAT. Presença de polinose na região do planalto médio – Rio Grande do Sul. *Rev Bras Alergia Imunopatol*. 1998;21(6):196-201.
122. LaForce C. Use of nasal steroids in managing allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;103(3 Pt 2):S388-94.
123. Lazo-Saenz JG, Galvan-Aguilera AA, Martinez-Ordaz VA, Velasco-Rodriguez VM, Nieves-Renteria A, Rincon-Castaneda C. Eustachian tube dysfunction in allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(4):626-9.
124. Lessa FC, Enoki C, Feres MFN, Valera FCP, Anselmo-Lima WT, Matsumoto MAN. Breathing mode influence on craniofacial development. *Braz J Otorrinolaringol*. 2005;71(2):156-60.
125. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for

- asthma in nonatopic subjects : esults from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2 Pt 1):301-4.
126. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of life in allergic rhinitis and asthma. A population-based study of young adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1391-6.
 127. Li JT, Lockey RF, Bernstein IL, Portnoy JM, Nicklas RA. Allergen immunotherapy: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;90(1 Suppl 1):1-40.
 128. Lin DC, Chandra RK, Tan BK, Zirkle W, Conley DB, Grammer LC, et al. Association between severity of asthma and degree of chronic rhinosinusitis. *Am J Rhinol Allergy*. 2011;254(4):205-8.
 129. Lin GC, Zacharek MA. Climate change and its impact on allergic rhinitis and other allergic respiratory diseases. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(3):188-93.
 130. Linneberg A, Henrik Nielsen N, Frølund L, Madsen F, Dirksen A, Jørgensen T; Copenhagen Allergy Study. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. *The Copenhagen Allergy Study. Allergy*. 2002;57(11):1048-52.
 131. Lopez S, Rondon C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40(7):1007-14.
 132. Lumry WR. A review of the preclinical and clinical data of newer intranasal steroids used in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4 Pt 1):S150-8.
 133. Lund VJ, Black JH, Szabo LZ, Schrewelius C, Akerlund A. Efficacy and tolerability of budesonide aqueous nasal spray in chronic rhinosinusitis patients. *Rhinology*. 2004;42(2):57-62.
 134. Mandhane SN, Shah JH, Thennati R. Allergic rhinitis: an update on disease, present treatments and future prospects. *Int Immunopharmacol*. 2011;11(11):1646-62.
 135. Martins C, Alencastro LF, Cardoso ACC, Campero A, Yasuda A, Wang J, et al. Anatomy of the Nasal Cavity and Paranasal Sinuses. In: Stamm AC (Ed.). *Transnasal Endoscopic Skull Base and Brain Surgery: Tips and Pearls*. New York: Thieme; 2011.
 136. Maynard LM, Ernst ME. Leukotriene receptor antagonists in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Pharmacother*. 2001;35(10):1274-7.
 137. Mello Jr JF, Mion O. Rinite Alérgica. In: Campos CAH, Costa HOO. *Tratado de Otorrinolaringologia*. São Paulo: Editora Roca; 2003. p.68-81.
 138. Meltzer EO, Hamilos DL, Hadley JA, Lanza DC, Marple BF, Nicklas RA, et al.; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI); American Academy of Otolaryngic Allergy (AAOA); American Academy of Otolaryngology--Head and Neck Surgery (AAO-HNS); American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI); American Rhinologic Society (ARS). Rhinosinusitis: establishing definitions for clinical research and patient care. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(6 Suppl):155-212.
 139. Meltzer EO, Bukstein DA. The economic impact of allergic rhinitis and current guidelines for treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2011;106(2 Suppl):S12-6.
 140. Meltzer EO, Jacobs RL, LaForce CF, Kelley CL, Dunbar SA, Tantry SK. Safety and efficacy of once-daily treatment with beclomethasone dipropionate nasal aerosol in subjects with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2012;33(3):249-57.
 141. Stamm AC. *Microcirurgia Nasosinusal*. Rio de Janeiro: Revinter; 1995. 436p.
 142. Menon-Miyake MA, Saldiva PHN, Lorenzi-Filho G, Ferreira MA, Butugan O, Oliveira RC. Luffa operculata effects on the epithelium of the frog palate: histological features. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2005;71(2):132-8.
 143. Michel O, Dressler AK. Hypertonic (3%) vs. isotonic brine nose spray - a controlled study. *Laryngorhinootologie*. 2011;90(4):206-10.
 144. Micheletto C, Tognella S, Visconti M, Pomari C, Trevisan F, Del Negro RW. Montelukast 10mg improves nasal function and nasal response to aspirin in ASA- sensitive asthmatics: a controlled study versus placebo. *Allergy*. 2004;59(3):289-94.
 145. Mion Ode G, Campos RA, Antila M, Rapoport PB, Rosario N, de Mello Junior JF, et al. Futura study: evaluation of efficacy and safety of rupatadine fumarate in the treatment of persistent allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75(5):673-9.
 146. Mohler SR, Nicholson A, Harvey P, Miura Y, Meeves SG. The use of antihistamines in safety-critical jobs: a meeting report. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(6):332-7.
 147. Moingeon P, Lombardi V, Saint-Lu N, Tourdot S, Bodo V, Mascarell L. Adjuvants and vector systems for allergy vaccines. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(2):407-19.
 148. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-study). *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(2):251-6.
 149. Moloney JR, Collins J. Nasal polyps and bronchial asthma. *Br J Dis Chest*. 1977;71(1):1-6.
 150. Moneret-Valtrin DA, Hsieh V, Wayoff M, Guyot JL, Mouton C, Maria Y. Nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome a precursor of the triad : nasal polyposis, intrinsic asthma, and intolerance to aspirin. *Ann Allergy*. 1990;64(6):513-8.
 151. Montealegre F, Meyer B, Chardon D, Vargas W, Zavala D, Hart B, et al. Comparative prevalence of sensitization to common animal, plant and mould allergens in subjects with asthma, or atopic dermatitis

- and/or allergic rhinitis living in a tropical environment. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(1):51-8.
152. Murray JJ, Nathan RA, Bronsky EA, Olufade AO, Chapman D, Kramer B. Comprehensive evaluation of cetirizine in the management of seasonal allergic rhinitis: impact on symptoms, quality of life, productivity, and activity impairment. *Allergy Asthma Proc*. 2002;23(6):391-8.
 153. Naclerio R, Rosenwasser L, Ohkubo K. Allergic rhinitis: current and future treatments. *Clin Exp Allergy Rev*. 2002;2(4):137-47.
 154. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allegy Project-PROAL. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80(3):203-10.
 155. Nassar Filho J, Anselmo-Lima WT, Santos AC. Participação das variações anatômicas do complexo ostiomeatal analisadas por tomografia computadorizada. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2001;67(4):489-95.
 156. Natt RS, Karkos PD, Natt DK, Theochri EG, Karkanevatos A. Treatment trends in allergic rhinitis and asthma: a British ENT survey. *BMC Ear Nose Throat Disord*. 2011;11(1):3.
 157. Nayak A. A review of montelukast in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *Expert Opin Pharmacother*. 2004;5(3):679-86.
 158. Neffen H, Mello JF Jr, Sole D, Naspitz CK, Dodero AE, Garza HL, et al. Nasal allergies in the Latin American population: results from the Allergies in Latin America survey. *Allergy Asthma Proc*. 2010;31(Suppl 1):S9-27.
 159. Nelson HS. Advances in upper airway diseases and allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(4):635-42.
 160. Norman PS. Immunotherapy: 1999-2004. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(6):1013-23.
 161. Ng KH, Chong D, Wong CK, Ong HT, Lee CY, Lee BW, et al. Central nervous system side effects of first- and second- generation antihistamines in school children with perennial allergic rhinitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled comparative study. *Pediatrics*. 2004;113(2):e116-21.
 162. Nguyen LH, Manoukian JJ, Sobol SE, Tewfik TL, Mazer BD, Schloss MD, et al. Similar allergic inflammation in the middle ear and the upper airway: evidence linking otitis media with effusion to the united airways concept. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114(5):1110-5.
 163. Nickel R, Illi S, Lau S, Sommerfeld C, Bergmann R, Kamin W, et al. Variability of total serum immunoglobulin E levels from birth to the age of 10 years. A prospective evaluation in a large birth cohort (German Multicenter Allergy Study) *Clin Exp Allergy*. 2005;35(5):619-23.
 164. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):736-42.
 165. Norman PS. Sublingual swallow immunotherapy in the new world. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(5):405-6.
 166. Nunes FB, Castro MC, Silva TM, Araújo RN, Becker HM, Crosara PF, et al. Cytokine profile in subjects with Cystic Fibrosis and nasal polyposis compared to patients with no nasal disorders. *Braz J Otorrinolaryngol*. 2010;76(1):25-8.
 167. Nunes ICC, Solé D, Pastorino AC, Melo K, Gonzáles C, Wandalsen N, et al. Prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic eczema among schoolchildren living in the state of São Paulo, Brazil - ISAAC phase III. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113(Suppl 2):S284.
 168. Oldenbeuving NB, Kleinjan A, Mulder PG, Lumley P, de Groot EJ, van Drunen CM, et al. Evaluation of an intranasal house dust mite provocation model as a tool in clinical research. *Allergy*. 2005;60(6):751-9.
 169. Passalacqua G, Canonica GW. Sublingual immunotherapy for Allergic respiratory diseases: efficacy and safety. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(2):265-77.
 170. Passalacqua G, Compalati E, Canonica GW. Sublingual Immunotherapy: other Indications. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2011;31(2):279-87.
 171. Pastorino AC, Kuschnir FC, Arruda LK, Casagrande RR, de Souza RG, Dias GA, et al. Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36(1):9-16.
 172. Pelikan Z, Pelikan-Filipek M. Role of nasal allergy in chronic maxillary sinusitis – diagnostic value of nasal challenge with allergen. *J Allergy Clin Immunol*. 1990;86(4 Pt 1):484-91.
 173. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, Baena-Cagnani CE, Passalacqua G, Canonica GW. Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis. Meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy*. 2008;63(10):1280-91.
 174. Penard-Morand C, Charpin D, Raherison C, Kopferschmitt C, Caillaud D, Lavaud F, et al. Long-term exposure to background air pollution related to respiratory and allergic health in schoolchildren. *Clin Exp Allergy*. 2005;35(10):1279-87.
 175. Perry TT, Corren J, Philip G, Kim EH, Conover-Walker MK, Malice MP, et al. Protective effect of montelukast on lower and upper respiratory tract responses to short-term cat allergen exposure. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2004;93(5):431-8.
 176. Peters-Golden M, Henderson WR. Leukotrienes. *N Engl J Med*. 2007;357(18):1841-54.
 177. Phan H, Moeller ML, Nahata MC. Treatment of allergic rhinitis in infants and children: efficacy and safety of second-generation antihistamines and the leukotriene receptor antagonist montelukast. *Drugs*. 2009;69(18):2541-76.

178. Pinto JM, Jeswani S. Rhinitis in the geriatric population. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2010;6(1):10.
179. Pipet A, Botturi K, Pinot D, Vervloet D, Magnan A. Allergen-specific immunotherapy in allergic rhinitis and asthma. Mechanisms and proof of efficacy. *Respir Med.* 2009;103(6):800-12.
180. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice: allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2005;353(18):1934-44.
181. Plewako H, Arvidsson M, Petruson K, Oancea I, Holmberg K, Adelroth E, et al. The effect of omalizumab on nasal allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110(1):68-71.
182. Ponda P, Mithani S, Kopyltsova Y, Sison C, Gupta P, Larenas D, et al. Allergen immunotherapy practice patterns: a worldwide survey. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;108(6):454-9.
183. Ponikau JU, Sherris DA, Kephart GM, Kern EB, Gaffey TA, Tarara JE, et al. Features of airway remodeling and eosinophilic inflammation in chronic rhinosinusitis: is the histopathology similar to asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;112(5):877-82.
184. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy.* 2008;63(5):564-9.
185. Porter MW, Hales NW, Nease CJ, Krempel GA. Long-term results of inferior turbinate hypertrophy with radiofrequency treatment: a new standard of care? *Laryngoscope.* 2006;116(4):554-7.
186. Potter PC; Study Group. Levocetirizine is effective for symptom relief including nasal congestion in adolescent and adult (PAR) sensitized to house dust mites. *Allergy.* 2003;58(9):893-9.
187. Potter PC, Van Niekerk CH, Schoeman HS. Effects of triamcinolone on quality of life in patients with persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(4):368-74.
188. Powe DG, Jagger C, Kleinjan A, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. "Entropy": localized mucosal allergic disease in the absence of systemic responses for atopy. *Clin Exp Allergy.* 2003;33(10):1374-9.
189. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001;31(6):864-72.
190. Prescott CA. Nasal obstruction in infancy. *Arch Dis Child.* 1995;72(4):287-9.
191. Projeto Diretrizes AMB/CFM Alergias: Imunoterapia Específica 2002 http://www.projetodiretrizes.org.br/projeto_diretrizes/013.pdf10; acesso em 11 de Janeiro de 2010.
192. Quraishi MS, Jones NS, Mason J. The rheology of nasal mucus: a review. *Clin Otolaryngol.* 1998;23(5):403-13.
193. Ramadan HH. Chronic rhinosinusitis in children. *Int J Pediatr.* 2012;2012:573942.
194. Ratner P, Wingertzahn MA, Herzog R, Huang H, Desai SY, Maier G, Nave R. An investigation of the pharmacokinetics, pharmacodynamics, safety, and tolerability of ciclesonide hydrofluoroalkane nasal aerosol in healthy subjects and subjects with perennial allergic rhinitis. *Pulm Pharmacol Ther.* 2011;24(4):426-33.
195. Reisacher WR. Allergy treatment: environmental control strategies. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):711-25.
196. Rizzo MC, Solé D, Rizzo A, Holanda MA, Rios JB, Wandalsen NP, et al. Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras - estudo multicêntrico. *J Pediatr (Rio J).* 1995;71(1):31-5.
197. Rogers DF. Motor control of airway goblet cells and glands. *Respir Physiol.* 2000;125(1-2):129-44.
198. Rondon C, Doña I, López S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008;63(10):1352-8.
199. Rondon C, Fernandez J, Lopez S, Campo P, Doña I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124(5):1005-11.e1.
200. Rondon C, Doña I, Torres MJ, Campo P, Blanca M. Evolution of patients with nonallergic rhinitis supports conversion to allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1098-102.
201. Rondon C, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: a new entity, characterization and further studies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2010;10(1):1-7.
202. Rondon C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: Concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2010;20(5):364-71.
203. Rondon C, Blanca-López N, Aranda A, Herrera R, Rodriguez-Bada JL, Canto G, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after preseasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):1069-71.
204. Rosário Filho NA. Reflexões sobre Polinose: 20 Anos de Experiência. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 1997;20(6):210-3.
205. Rosario N, Bielory L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11(5):471-6.
206. Roithmann R, Shpirer I, Cole P, Chapnik J, Szalai JP, Zamel N. The role of acoustic rhinometry in nasal provocation testing. *Ear Nose Throat J.* 1997;76(10):747-50.
207. Runswick S, Mitchell T, Davies P, Robinson C, Garrod DR. Pollen proteolytic enzymes degrade tight junctions. *Respirology.* 2007;12(6):834-42.
208. Ryan MW. Asthma and Rhinitis: comorbidities. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008;41(2):283-95.

209. Ryan MW. Diseases associated with chronic rhinosinusitis: what is the significance? *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2008;16(3):231-6.
210. Sazonov Kocevar V, Thomas J 3rd, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, et al. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy.* 2005;60(3):338-42.
211. Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl):S59-64.
212. Scadding GK, Durham SR, Mirakian R, Jones NS, Leech SC, Farooque S, Ryan D, et al. BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:19-42.
213. Scadding G, Walker S. Poor asthma control?--then look up the nose. The importance of co-morbid rhinitis in patients with asthma. *Prim Care Respir J.* 2012;21(2):222-8.
214. Scarano E, Ottaviani F, Di Girolamo S, Galli A, Deli R, Paludetti G. Relationship between chronic nasal obstruction and craniofacial growth: an experimental model. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1998;45(2):125-31.
215. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Antó JM, Heinrich J, Janson C, et al. Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176(7):659-66.
216. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet.* 2008;372(9643):1049-57.
217. Schiffman SS, Nagle HT. Effect of Environmental Pollutants on Taste and Smell. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1992;106(6):693-700.
218. Seto A, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome following first trimester exposure to antihistamines: meta-analysis. *Am J Perinatol.* 1997;14(3):119-24.
219. Shekelle PG, Woolf SH, Eccles M, Grimshaw J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ.* 1999;318(7183):593-6.
220. Sheikh A, Hurwitz B, Nurmatov U, van Schayck CP. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;(7):CD001563.
221. Shreffler WG. Microarrayed recombinant allergens for diagnostic testing. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127(4):843-9.
222. Shturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM, Souhrada JF. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis.* 1978;118(1):65-73.
223. Silvers WS, Poole JA. Exercise-induced rhinitis: a common disorder that adversely affects allergic and nonallergic athletes. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96(2):334-40.
224. Simons FE. H1-antihistamines in children. *Clin Allergy Immunol.* 2002;17:437-64.
225. Simons FE, Prenner BM, Finn A Jr. ; Desloratadine Study Group. Efficacy and safety of desloratadine in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(3):617-22.
226. Simons FE, Silas P, Portnoy JM, Catuogno J, Chapman D, Olufade AO, et al. Safety of cetirizine in infants 6 to 11 months of age: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111(6):1244-8.
227. Skinner DW, Richards SH. A comparison between sinus radiographic findings and the macroscopic appearances of the paranasal sinus mucosa. *Ear Nose Throat J.* 1991;70(3):169-72.
228. Skoner DP, Gentile D, Angelini B, Kane R, Birdsall D, Banerji D. The effects of intranasal triamcinolone acetonide and intranasal fluticasone propionate on short-term bone growth and HPA axis in children with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(1):56-62.
229. Skoner DP, Rachelefsky GS, Meltzer EO, Chervinsky P, Morris RM, Seltzer JM, et al. Detection of growth suppression in children during treatment with intranasal bclomethasone dipropionate. *Pediatrics.* 2000;105(2):E23.
230. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, et al. The diagnosis and management of sinusitis: a practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116(6 Suppl):S13-47.
231. Smith LF, Brindley PC. Indications, evaluations, complications and results of functional endoscopic sinus surgery in 200 patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1993;108(6):688-96.
232. Smurthwaite L, Durham SR. Local IgE synthesis in allergic rhinitis and asthma. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2002;2(3):231-8.
233. Solé D, Camelo-Nunes IC, Vana AT, Yamada E, Werneck F, de Freitas LS, et al. Prevalence of rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2004;32(1):7-12.
234. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Pastorino AC, Jacob CM, Gonzalez C, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2007;17(1):6-13.
235. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosário Filho NA, Naspitz CK; Brazilian ISAAC's Group. Prevalence of rhinitis among Brazilian schoolchildren: ISAAC phase 3 results. *Rhinology.* 2007;45(2):122-8.
236. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosário NA, Sarinho EC; Brazilian ISAAC Group. Is allergic rhinitis a trivial disease? *Clinics (São Paulo).* 2011;66(9):1573-7.

237. Solé D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF; Latin American ISAAC Study Group. Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children - results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21(1 Pt 2):e127-36.
238. Solé D, Mello Jr JF, Weckx LLM, Rosario Filho NA, Cruz AA, Campos CAH, et al. II Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 2006;29(1):29-58.
239. Solé D, Nunes ICC, Rosário NA, Freitas LS, Brito M, Melo K, et al. Prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis, and atopic eczema among Brazilian adolescents. Comparison between ISAAC phase I and III. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:S283.
240. Stahl E, van Rompay W, Wang EC, Thomson DM. Cost-effectiveness analysis of budesonide aqueous nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2000;84(4):397-402.
241. Stankiewicz JA. Endoscopic and imaging techniques in the diagnosis of chronic rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2003;3(6):519-22.
242. Stokes J, Casale TB. Rationale for new treatments aimed at IgE immunomodulation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(3):212-7.
243. Canonica GW, Bousquet J, Casale T, Lockey RF, Baena-Cagnani CE, Pawankar R, et al. Sub-lingual immunotherapy: World Allergy Organization Position Paper 2009. *Allergy.* 2009; 64(suppl 91):1-59.
244. Szczeklik A, Nizankowska E, Sanak M, Swierczynska M. Aspirin-induced rhinitis and asthma. *Curr Allergy Clin Immunol.* 2001;1(1):27-33.
245. Szeffler SJ. Pharmacokinetics of intranasal corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl):S26-31.
246. Takano K, Kojima T, Go M, Murata M, Ichimiya S, Himi T, Sawada N. HLA-DR- and CD11c-positive dendritic cells penetrate beyond well-developed epithelial tight junctions in human nasal mucosa of allergic rhinitis. *J Histochem Cytochem.* 2005;53(5):611-9.
247. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003570.
248. Tobias KR, Ferriani VP, Chapman MD, Arruda LK. Exposure to indoor allergens in homes of patients with asthma and/or rhinitis in southeast Brazil: effect of mattress and pillow covers on mite allergen levels. *Int Arch Allergy Immunol.* 2004;133(4):365-70.
249. Tran NP, Vickery J, Blaiss MS. Management of rhinitis: Allergic and Non-Allergic. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2011;3(3):148-156
250. Turner PJ, Kemp AS. Allergic rhinitis in children. *J Paediatr Child Health.* 2012; 48(4):302-10.
251. Uri N, Cohen-Kerem R, Elmalah I, Doweck I, Greenberg E. Classification of fungal sinusitis in immunocompetent patients. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129(4):372-8.
252. Valenta R, Niederberger V. Recombinant allergens for immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119(4):826-30.
253. Valera F, Brassesco MS, Castro-Gamero AM, Cortez MA, Queiroz RG, Tone LG, et al. Efeito in vitro de glicocorticosteroides sobre pólipos nasais. *Braz J Otorrinolaryngol.* 2011;77(5):605-10.
254. van Adelsberg J, Philip G, Laforce CF, Weinstein SF, Menten J, Malice MP, et al. Randomized controlled trial evaluating the clinical benefit of montelukast for treating spring seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;90(2):214-22.
255. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, Bousquet J, Canonica GW, Durham SR, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. *European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy.* 2000;55(2):116-34.
256. Villa E, Magnoni MS, Micheli D, Canonica GW. A review of the use of fluticasone furoate since its launch. *Exp Opin Pharmacother.* 2011;12(13):2107-17.
257. Voegels RL, de Melo Pádua FG. Expression of interleukins in patients with nasal polyposis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(4):613-9.
258. Voegels RL, Santoro P, Butugan O, Formigoni LG. Nasal polyposis and allergy: is there a correlation? *Am J Rhinol.* 2001;15(1):9-14.
259. de Vries JE, Caraballido JM, Aversa G. Receptors cytokines involved in allergic TH2 cell responses. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103(5 Pt 2):S492-6.
260. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: an updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol.* 2008;122(2 Suppl):S1-84.
261. Wan H, Winton HL, Soeller C, Tovey ER, Gruenert DC, Thompson PJ, et al. Der p 1 facilitates transepithelial allergen delivery by disruption of tight junctions. *J Clin Invest.* 1999;104(1):123-33.
262. Wandalsen GF, Mendes AI, Solé D. Objective improvement in nasal congestion and nasal hyperreactivity with use of nasal steroids in persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24(1):e32-6.
263. Wang J, Lin J, Bardina L, Goldis M, Nowak-Wegrzyn A, Shreffler WG, et al. Correlation of IgE/IgG4 milk epitopes and affinity of milk-specific IgE antibodies with different phenotypes of clinical milk allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(3):695-702.
264. Wilson AM, Haggart K, Sims EJ, Lipworth BJ. Effects of fexofenadine and desloratadine on subjective and objective measures of nasal congestion in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(10):1504-9.

265. Wilson AM, McFarlane LC, Lipworth BJ. Effects of repeat once daily dosing of three intranasal corticosteroids on basal and dynamic measures on hypothalamic-pituitary-adrenal-axis activity. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101(4 Pt 1):470-4.
266. Wilson AM, Orr LC, Coutie WJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of once daily fexofenadine versus the combination of montelukast plus loratadine on domiciliary nasal peak flow and symptoms in seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(1):126-32.
267. Wilson DR, Lima MT, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60(1):4-12.
268. Wilson KF, Spector ME, Orlandi RR. Types of rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2011;44(3):549-59.
269. Windom HH, Lockey RF. An update on the safety of specific immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2008;8(6):571-6.
270. Yamada T, Tanne K, Miyamoto K, Yamauchi K. Influences of nasal respiratory obstruction on craniofacial growth in young *Macaca fuscata* monkeys. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 1997;111(1):38-43.
271. Zeifer B. Update on sinonasal imaging: anatomy and inflammatory disease. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998;8(3):607-30.



Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

**Brazilian Journal of Otorhinolaryngology
Brazilian Association of E. N. T. and Cervicofacial Surgery**

Avenida Indianópolis, 1287 - Planalto Paulista - São Paulo - SP - CEP 04063-002
Telefones: (11) 5053-7500 - www.aborlccf.org.br