

ABORL-CCF

V CONSENSO BRASILEIRO SOBRE RINITES 2024

Realização



V CONSENSO BRASILEIRO SOBRE RINITES – 2024

Coordenadores

Dirceu Solé^a
Fábio Chigres Kuschnir^b
João Ferreira de Mello Júnior^c

Colaboradores

Antônio Carlos Pastorino ^a	João Vianney Brito de Oliveira ^c
Clóvis F Constantino ^a	José Faibes Lubianca Neto ^a
Clóvis Galvão ^b	Maria Cândida V. Rizzob
Débora Carla Chong e Silva ^a	Maria Letícia Freitas Silva Chavarria ^b
Eduardo Baptistella ^c	Marilyn Urrutia-Pereira ^b
Ekaterini Simões Goudouris ^b	Nelson Augusto Rosário Filho ^b
Eulália Sakano ^c	Norma de Paula Motta Rubini ^b
Fábio Ejzenbaum ^a	Olavo Mion ^c
Fabrizio Ricci Romano ^c	Otávio Bejzman Piltcher ^c
Fausto Yoshio Matsumoto ^b	Regina Terse Ramos ^a
Flavio Massao Mizoguchi ^c	Renata Di Francesco ^a
Fernando Aarestrup ^b	Renato Roithmann ^c
Gustavo Falbo Wandalsen ^a	Wilma Terezinha Anselmo-Lima ^c
Herberto José Chong Neto ^a	

a - Sociedade Brasileira de Pediatria;

b - Associação Brasileira de Alergia e Imunologia;

c - Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial

Organização de Publicação:

Diretoria e Assessores - Gestão 2024

<https://aborlccf.org.br/diretoria-e-conselhos/>

Sumário 2024

1. Desenvolvimento de Diretrizes para o diagnóstico e tratamento das rinites	8
2. Anatomia e fisiologia nasal	8
2.1. Nariz	8
2.1.1. Nariz Externo	8
2.2. Cavidade nasal	8
2.2.1. Septo	9
2.2.2. Parede lateral	9
2.2.3. Área olfatória	9
2.3. Vasculatura e inervação	9
2.4. Mucosa nasal e barreira mucociliar	10
2.4.1. Ultraestrutura	10
2.5. Vias aéreas e desenvolvimento facial	10
3. Rinites	11
3.1. Definição	11
3.2. Classificação	11
4. Fenótipos e endotipos de rinite	12
4.1. Fisiopatologia	12
4.1.1. Rinite mediada por IgE	12
4.1.2. Produção local de IgE	12
4.1.3. Inflamação não IgE mediada	14
4.1.4. Infiltrado celular inflamatório	14
4.1.5. Rede de citocinas e mediadores solúveis	15
4.1.6. Mecanismos neurais	15
4.1.7. Alterações histológicas e epiteliais	16
4.1.8. Alterações de barreira epitelial	17
4.1.9. Óxido nítrico	18
4.1.10. Microbioma	18
4.1.11. Vias aéreas unificadas	20
5. Rinite alérgica	21
5.1. Epidemiologia da rinite alérgica no Brasil	21
5.1.1. Adultos	21
5.1.2. Em crianças e adolescentes	22
5.2. Variações geográficas e efeitos do clima na prevalência da RA	22
6. Fatores de risco e protetores para Rinite Alérgica	22
6.1. Genética	22
6.2. Interações gene-ambiente e efeitos epigenéticos	22
6.3. Fatores de risco	23
6.3.1. Alérgenos inalantes - exposição intrauterina e infância precoce	23
6.3.1.1. Ácaros	23
6.3.1.2. Polens	24
6.3.1.3. Pelos de animais	24
6.3.1.4. Fungos	24
6.3.2. Poluição ambiental	24
6.3.3. Fumaça de tabaco	25
6.3.4. Fatores socioeconômicos	25
6.4. Fatores protetores	25
6.4.1. Aleitamento materno	25
6.4.2. Exposição a animais na infância	26
6.4.3. Biodiversidade/Teoria da barreira/Hipótese da Higiene	26
6.4.4. Vitamina D	27



7. Quadro clínico	28
7.1. Recursos diagnósticos.....	28
7.1.1. Diagnóstico etiológico	28
7.1.1.1. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata	29
7.1.1.2. Determinação de IgE sérica total e específica	29
7.1.1.3. Diagnóstico por componentes moleculares alergênicos (microarray)	30
7.1.1.4. Teste de provocação nasal	30
7.1.1.5. Avaliação da cavidade nasal	31
7.1.1.5.1. Citologia nasal	31
7.1.1.5.2. Exame bacteriológico e bacterioscópico	31
7.1.1.5.3. Testes específicos da permeabilidade nasal	31
7.1.1.5.3.1. Rinomanometria computadorizada	32
7.1.1.5.3.2. Rinometria acústica.....	32
7.1.1.5.3.3. Pico de fluxo nasal (PFIN)	32
7.1.1.6. Avaliação por imagem	32
7.1.1.7. Avaliação complementar	32
7.1.1.7.1. Biópsia da mucosa nasal.....	32
7.1.1.7.2. Testes de Avaliação do Olfato	32
7.1.1.7.3. Instrumentos subjetivos de avaliação.....	33
7.1.1.7.3.1. Escala visual analógica (EVA)	33
7.1.1.7.3.2. Testes validados no Brasil	33
8. Comorbidades	35
8.1. Rinoconjuntivite	35
8.2. Respirador oral e síndrome da apneia, hipopneia obstrutiva do sono	35
8.3. Otite Média com Secreção	36
8.4. Rinossinusite aguda	36
8.5. Rinossinusite crônica (RSC)	36
8.6. Doença Atópica do Compartimento central (DACC).....	37
8.7. Rinossinusite fúngica alérgica	37
8.8. Hipertrofia adenoideana e rinite alérgica	37
8.9. Doença laríngea e rinite alérgica	37
8.10. Asma (associação com RA e não alérgica).....	38
8.11. Dermatite atópica	38
8.12. Alergia alimentar.....	38
8.13. Tosse como sintoma da rinite	39
9. Tratamento	40
9.1. Medidas não farmacológicas.....	40
9.1.1. Evitar a exposição e higiene do ambiente.....	40
9.1.1.1. Ácaros domiciliares e seus alérgenos.....	40
9.1.1.2. Animais de estimação (<i>furry pets</i>).....	41
9.1.1.3. Baratas	41
9.1.1.4. Fungos.....	41
9.1.1.5. Poluentes	42
9.1.2. Lavagem Nasal	42
9.1.3. Probióticos.....	43
9.2. Medidas farmacológicas	43
9.2.1. Anti-histamínicos (Anti-H1)	43
9.2.2. Descongestionantes	44
9.2.2.1. Sistêmicos	44
9.2.2.2. Intranasais	46
9.2.3. Associação anti-histamínico H1 e descongestionantes orais	46
9.2.4. Brometo de ipratrópio	47
9.2.5. Corticosteroide sistêmico	47
9.2.6. Corticosteroide intranasal	48
9.2.7. Combinação anti-histamínico e corticosteroide tópico nasal	48
9.2.8. Cromoglicato dissódico	49
9.2.9. Antagonistas de receptores de leucotrienos	49
9.2.10. Antagonistas de receptores de leucotrienos associados a anti-histamínico oral	50



9.2.11. Imunoterapia com alérgenos	50
9.2.11.1. Eficácia no tratamento da rinite alérgica	50
9.2.11.2. Métodos de imunoterapia com alérgenos	51
9.2.11.3. Efeitos imunológicos.....	51
9.2.11.4. Segurança da ITA	52
9.2.11.5. Contraindicações.....	52
9.3. Imunobiológicos	53
9.3.1. Anti-IgE	53
9.3.2. Outros biológicos.....	53
9.3. Terapias alternativas e não tradicionais.....	54
9.3.1. Acupuntura.....	54
9.3.2. Outras modalidades complementares.....	54
9.3.3. Terapia com ervas.....	55
10. Avaliação do controle clínico	55
10.1. Escala Visual Analógica (EVA)	55
10.2. Questionários	55
10.2.1. Teste de Avaliação de Controle da Rinite - <i>Rhinitis Control Assessment Test</i> (RCAT)	55
10.2.2. Teste de Controle de Asma e Rinite Alérgica - <i>Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test</i> (CARAT)	55
10.2.3. MASK-air.....	56
10.2.4. Sistema de Escores de Controle de Rinite	56
10.2.5. Teste de Controle de Rinite Alérgica.....	56
11. Outras rinites.....	56
11.1. Rinites infecciosas- virais / bacterianas / fúngicas	56
11.1.1. Viral e Bacteriana.....	56
11.1.2. Fúngica	57
11.1.2.1. Rinossinusite fúngica alérgica	57
11.2. Rinite eosinofílica não alérgica	58
11.3. Rinite induzida por fármacos.....	58
11.4. Rinite medicamentosa	59
11.5. Rinite idiopática	60
11.6. Rinite por irritantes	60
11.7. Rinite gustativa e associada a alimentos	61
11.8. Rinite induzida por ingestão de álcool.....	61
11.9. Hormonal e Gestacional	61
11.10. Rinite Emocional	62
11.11. Rinite Atrófica Ozenosa	62
11.12. Rinite Atrófica Secundária	63
11.13. Rinite Secundária a Variações Anatômicas Estruturais	63
12. Considerações especiais	64
12.1. Rinite alérgica local	64
12.2. Rinite mista	65
12.3. Rinite dual	65
12.4. Criança	66
12.5. Idoso	66
12.6. Gestante e nutriz	67
12.7. Atleta	67
13. Tratamento cirúrgico	68
14. Adesão ao tratamento	69
15. Considerações finais	70
16. Referências bibliográficas	71



V CONSENSO BRASILEIRO SOBRE RINITES

Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria

Dirceu Solé ^{a, b}	João Vianney Brito de Oliveira ^h
Fábio Chigres Kuschnir ^{c, d}	José Faibes Lubianca Neto ^{b, n}
Antônio Carlos Pastorino ^{b, e}	Maria Cândida V. Rizzo ^c
Clóvis F. Constantino ^{b, f}	Maria Letícia Freitas Silva Chavarria ^c
Clóvis Galvão ^{c, e}	Marilyn Urrutia-Pereira ^{c, o}
Débora Carla Chong e Silva ^{b, g}	Nelson Augusto Rosário Filho ^{c, g}
Eduardo Baptistella ^h	Norma de Paula Motta Rubini ^{c, p}
Ekaterini Simões Goudouris ^{b, i}	Olavo Mion ^{e, h}
Eulália Sakano ^{h, k}	Otávio Bejzman Piltcher ^{h, q}
Fábio Ejzenbaum ^{b, l}	Regina Terse Ramos ^{b, r}
Fausto Yoshio Matsumoto ^{a, b}	Renata Di Francesco ^{b, e}
Flavio Massao Mizoguchi ^h	Renato Roithmann ^{h, s}
Fernando Monteiro Aarestrup ^{c, n}	Wilma Terezinha Anselmo-Lima ^{h, t}
Gustavo F. Wandalsen ^{a, b}	Fabrizio Ricci Romano ^{e, h}
Herberto José Chong Neto ^{b, g}	João Ferreira de Mello Júnior ^{e, h}

- a - Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brazil
- b - Sociedade Brasileira de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
- c - Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, São Paulo, SP, Brazil
- d - Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
- e - Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
- f - Universidade de Santo Amaro, São Paulo, SP, Brazil
- g - Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brazil
- h - Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, São Paulo, SP, Brazil
- j - Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
- k - Universidade Estadual de Campinas, Campinas, SP, Brazil
- l - Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo, SP, Brazil
- m - Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora, MG, Brazil
- n - Fundação Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil
- o - Universidade Federal do Pampa, Uruguai, RS, Brazil
- p - Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brazil
- q - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil
- r - Universidade Federal da Bahia, Salvador, BA, Brazil
- s - Universidade Luterana do Brasil, Canoas, RS, Brazil
- t - Universidade de São Paulo - Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, SP, Brazil

Autor correspondente: João Ferreira de Mello Júnior



V CONSENSO BRASILEIRO SOBRE RINITES - 2024

Resumo

Desde a publicação do “IV Consenso Brasileiro sobre Rinites”, em 2017, vários avanços foram obtidos e permitiram uma maior compreensão sobre os diferentes aspectos da doença “Rinite”. Esta nova diretriz, elaborada em conjunto pela ASBAI, SBP e SBORL, representa um marco relevante no manejo atualizado e integrado das diversas formas da doença e visa unificar abordagens baseadas em evidências para melhorar o diagnóstico e tratamento dessa condição comum e muitas vezes subestimada.

O documento abrange uma ampla gama de tópicos, incluindo definições claras dos diferentes fenótipos e endotipos de rinite, fatores de risco, critérios diagnósticos atualizados e métodos recomendados para investigação clínica e laboratorial. Destaca-se a importância da história clínica detalhada e da avaliação objetiva, assim como as ferramentas de controle e gravidade para uma abordagem diagnóstica precisa da doença.

Em relação ao tratamento, enfatiza a personalização da terapia, considerando a gravidade dos sintomas, a presença de comorbidades e o impacto na qualidade de vida do paciente. São discutidas as diferentes estratégias farmacológicas, além de medidas não farmacológicas, como o controle ambiental e a imunoterapia específica e o possível papel dos imunobiológicos.

Além disso, o consenso aborda questões relacionadas à educação do paciente, prevenção e manejo de situações especiais, como rinites em crianças, gestantes e idosos. Em resumo, o “V Consenso Brasileiro sobre Rinites” representa um guia abrangente e atualizado para profissionais de saúde envolvidos no diagnóstico e manejo da rinite, visando melhorar a qualidade de vida dos pacientes por meio de uma abordagem integrada e baseada em evidências.

249 Palavras

Palavras chave:

Rinite; rinite alérgica; consenso; epidemiologia; medicina baseada em evidências; fenótipos; terapêutica.

V BRAZILIAN CONSENSUS ON RHINITIS - 2024

Abstract

Since the publication of the “IV Brazilian Consensus on Rhinitis”, in 2017, several advances have been achieved and have allowed a greater understanding of the different aspects of the disease “Rhinitis”. This new joint guideline, developed by ASBAI, SBP and SBORL, represents a relevant milestone in the updated and integrated management of the different forms of the disease and aims to unify evidence-based approaches to improve the diagnosis and treatment of this common and often underestimated.

The document covers a wide range of topics, including clear definitions of the different phenotypes and endotypes of rhinitis, risk factors, updated diagnostic criteria, and recommended methods for clinical and laboratory investigation. The importance of detailed clinical history and objective assessment is highlighted, as well as control and severity tools for an accurate diagnostic approach to the disease.

Regarding treatment, it emphasizes the personalization of therapy, considering the severity of symptoms, the presence of comorbidities and the impact on the patient's quality of life. Different pharmacological strategies are discussed, in addition to non-pharmacological measures, such as environmental control and specific immunotherapy and the possible role of immunobiologicals.

Furthermore, the consensus addresses issues related to patient education, prevention and management of special situations, such as rhinitis in children, pregnant women and the elderly. In summary, the “V Brazilian Consensus on Rhinitis” represents a comprehensive and updated guide for health professionals involved in the diagnosis and management of rhinitis, aiming to improve patients' quality of life through an integrated and evidence-based approach.

246 Words

Key words:

Rhinitis; allergic rhinitis; consensus; epidemiology; evidence-based medicine; phenotypes; therapeutics.



1. Desenvolvimento de Diretrizes para o diagnóstico e tratamento das rinites

A medicina tem caminhado a passos largos para obter conhecimentos mais assertivos nas últimas décadas. Cada vez mais informações até então desconhecidas têm sido adquiridas, se avolumam e tornam cada vez mais claras situações clínicas até então desconhecidas.

Desde a publicação do IV Consenso Brasileiro sobre Rinites, em 2017, vários avanços foram obtidos e permitiram uma maior compreensão sobre os diferentes aspectos da doença “Rinite” assim como de seu tratamento.

Desde então novas formas de rinite foram categorizadas: mista, dual assim como seus endotipos foram melhor compreendidos.

O V Consenso Brasileiro sobre Rinite, aborda esses temas distribuídos por seções que abrangem desde a anatomia e fisiologia nasal, fenótipos e endotipos de rinite, rinite alérgica, fatores de risco e protetores para a rinite alérgica, quadro clínico, avaliação diagnóstica, quadro clínico, comorbidades além das conquistas mais recentes para o tratamento desses quadros.

2. Anatomia e fisiologia nasal

2.1. Nariz

A primeira estrutura do trato respiratório superior é o nariz, segmento mais anterior logo acima do palato duro. O nariz pode ser dividido em “nariz externo” e “cavidades nasais”. Essas cavidades, direita e esquerda, são constituídas por quatro paredes, separadas pelo septo nasal e denominadas fossas nasais. Essa estrutura representa grande relevância na estética facial, já que serve como ponto focal da face e muitas vezes, é a primeira estrutura para a qual nossos olhos são atraídos.²

O nariz também é de suma importância na dinâmica respiratória, na promoção da olfação, na filtração e umidificação do ar inspirado, assim como na eliminação de secreções das cavidades paranasais e ductos lacrimonasais.^{1,3}

2.1.1. Nariz Externo

O nariz externo se projeta a partir da face em forma de pirâmide. Seu esqueleto é osteofibrocartilágineo com base nos processos frontais e alveolares da maxila e dos ossos nasais.

A porção cartilaginosa do nariz externo é formada pelas cartilagens alares maiores e menores que são conectadas à cartilagem do septo (ramo medial da cartilagem alar maior) em cada lado do plano sagital mediano.¹

O formato e as dimensões dos narizes apresentam grandes variações devido às diferenças das cartilagens nasais. Assim, os defeitos nasais promovem um desafio único ao cirurgião, já que esse deve equilibrar a forma nasal com a função.²

As cartilagens alares se apresentam em forma de “U”, livres e móveis. Essas dilatam ou contraem as narinas com a atuação do músculo nasal.³

É frequente o aparecimento do sinal “batimento de asa do nariz” quando há esforço respiratório em crianças e lactentes, já que a movimentação das cartilagens alares e consequentemente do tecido alar fibroadiposo é uma tentativa fisiológica de diminuir a resistência da via aérea superior e o trabalho respiratório, objetivando aumentar o volume corrente.⁴

O dorso nasal se estende de seu ângulo superior ou raiz até o ápice no nariz. A face inferior nasal é perfurada pelas narinas (duas aberturas periféricas), delimitada lateralmente pela asa do nariz e separada pelo septo nasal. A parte óssea do nariz consiste em ossos nasais, processos frontais da maxila, parte nasal do osso frontal e sua espinha nasal.

A parte óssea superior do nariz, incluindo sua raiz, é recoberta por pele fina e a parte cartilaginosa é coberta por uma pele mais espessa com grande número de glândulas sebáceas. A pele estende-se até o vestíbulo nasal onde possui uma quantidade variável de pelos rígidos denominados vibrissas que formam a primeira barreira de filtração do ar inspirado.⁵

A área delimitada entre o septo cartilaginoso e as cartilagens alares maiores é denominada de válvula nasal sendo responsável por cerca de 50% da resistência respiratória, ocasionando diferentes gradientes de pressão entre a via aérea e o ambiente, assim tendo grande importância nos quadros obstrutivos do nariz.^{6,7}

Ao passar dos anos, o volume e a forma do nariz alteram-se pelo natural enfraquecimento das cartilagens que formam o arcabouço nasal, tornando o órgão mais rebaixado e gerando consequente obstrução nasal.^{6,7}

2.2. Cavidade nasal

A cavidade nasal apresenta uma base inferior larga, denominada de assoalho nasal e uma base superior estreita, denominada de teto nasal. Essas bases são abertas anteriormente através das narinas (direita e esquerda) e separadas medialmente pelo septo nasal.

O limite posterior da cavidade nasal é determinado pelas coanas, que apresentam formato oval, delimitadas lateralmente e posteriormente pelo osso esfenóide e inferiormente pelo osso vômer. Estes limites com a rinofaringe e consequentemente com os óstios tubários e tonsila faríngea podem ser fatores que explicam os processos obstrutivos nasais, disfunções auriculares e infecções associadas a doenças nasais como a rinite alérgica.^{1,5}



As paredes laterais da cavidade apresentam irregularidades devido a três lâminas ósseas que se projetam inferiormente, chamadas de conchas nasais.

O revestimento da cavidade nasal se dá por uma túnica mucosa. Essa túnica está firmemente unida ao periosteio dos ossos e cartilagens que sustentam o nariz. Seus dois terços inferiores correspondem à área respiratória e o terço superior à área olfatória.^{1,3}

Fisiologicamente, o ar inspirado pelo nariz passa pela cavidade nasal, onde é aquecido e umidificado antes de passar do restante do trato respiratório superior para os pulmões. Na inspiração, as narinas captam inúmeras moléculas dispersas no ar e as levam até essa área pósterio superior da cavidade, fazendo contato de partículas com odor e fragrância com os receptores das células olfatórias. Assim geram-se as respostas sensorial neural e sensível de odores e aromas.^{2,5}

2.2.1. Septo

O septo nasal é formado por uma parte óssea e uma parte cartilaginosa móvel e flexível. Constitui-se superior e posteriormente pela lâmina perpendicular do etmoide, inferiormente pelo vómer e anteriormente pela cartilagem do septo, cartilagem quadrangular e espinha anterior. O septo divide a cavidade nasal em duas, direita e esquerda, sendo revestido pelo periosteio, submucosa e mucosa. Apresenta uma rica vascularização principalmente na região anteroinferior (plexo de Kiesselbach) cujo comprometimento por doenças como rinites pode causar epistaxes anteriores.^{1,5}

2.2.2. Parede lateral

A parede nasal lateral é a mais complexa e importante, constituída por saliências e depressões com três estruturas primordiais: conchas nasais inferiores, média e superiores.

As conchas nasais em uma visão coronal apresentam-se com face medial ou septal para o septo nasal e lateral ou meatal para os respectivos meatos. Elas aumentam o volume da mucosa nasal, regulando o fluxo respiratório, para umidificação, condicionamento e filtração do ar inspirado antes de ser levados para os alvéolos pulmonares.^{2,3}

As conchas nasais inferiores e a média apresentam origem nos ossos maxilar e etmoide, respectivamente, e são as mais importantes na fisiologia nasal. São divididas anatomicamente no sentido anteroposterior: em cabeça, corpo e cauda. As conchas superiores apresentam origem nos ossos etmoides e esfenoides.

Os meatos encontram-se na parede lateral e formam o complexo ostio meatal. No meato médio encontramos abertura dos seios frontal, maxilar e células etmoidais anteriores, além do processo unciforme, do hiato semilunar e da bolha etmoidal; no meato inferior encontra-se a abertura do ducto nasolacrimal.^{1,3}

2.2.3. Área olfatória

A formação do sistema olfativo se dá na 28ª semana de gestação, sendo assim o primeiro sentido a se desenvolver na espécie humana.⁴

O epitélio olfatório localiza-se no teto da cavidade nasal, nas porções superiores do septo e da parede lateral.

A região olfatória ocupa normalmente uma área de um cm² em cada narina. Os processos centrais das células que formam o nervo olfatório passam pela lâmina crivosa do etmoide para alcançar o bulbo olfatório.^{1,10}

Provenientes desta estrutura, os impulsos nervosos são enviados ao córtex cerebral com conexões com tálamo inter-relacionados com estímulos gustativos.

Congestão nasal crônica, polipose nasal e deformidades nasosséptais podem estar relacionadas a alterações do olfato e paladar, já que podem prejudicar fisicamente o contato das células receptoras olfativas com o bulbo olfatório.^{5,6}

O olfato atinge o seu pico na terceira e na quarta décadas de vida, diminuindo a partir dessas fases. Estima-se que a sua função se encontre reduzida em mais de 50% dos indivíduos com idades compreendidas entre 65 e 80 anos e em mais de 70% nos com mais de 80 anos. Múltiplos fatores contribuem para essa perda olfatória, como: lesões acumulativas do epitélio olfatório com origem em alterações ambientais (como calor e frio intenso e retenção de poluição na atmosfera), redução das enzimas da mucosa, perda dos receptores que captam as partículas odoríferas, substituição do epitélio olfatório pelo respiratório com o avançar da idade, alteração de neurotransmissores e neuromoduladores e perdas neuronais no bulbo olfatório, dentre outras.^{6,10}

2.3. Vascularização e inervação

A cavidade nasal tem um suplemento vascular rico que é promovido bilateralmente pelas artérias carótida externa e interna e pelos seus ramos das artérias maxilares e oftálmicas, respectivamente. A irrigação arterial da parede medial e lateral do nariz tem cinco origens principais: 1- artéria etmoidal anterior, 2- artéria etmoidal posterior, 3- artéria esfenopalatina, 4- artéria palatina maior e 5- ramo septal da artéria labial superior e artéria facial.^{1,5}

Nas conchas nasais médias e inferiores formam-se plexos cavernosos capazes de modificar a forma e volume das conchas periodicamente, geralmente de forma uni lateral. Essa alteração no volume sanguíneo é conhecida como fenômeno do ciclo nasal e é determinada por estímulos extrínsecos ou intrínsecos: físico-químicos, inflamatórios, neurogênicos e até psicogênicos.^{2,5}

A drenagem linfática nasal é realizada principalmente para as regiões retrofaringea e subdigastrica.

A inervação predominante é realizada pelos ramos oftálmicos e maxilares do nervo trigêmeo. Há predomínio parassimpático em relação ao sistema nervoso autônomo (SNA). Fibras parassimpáticas, simpáticas e sensoriais são responsáveis pela condução - resposta aos estímulos da mucosa nasal com receptores adrenérgicos e colinérgicos.^{1,3}

No avançar da idade, a vascularização nasal também se apresenta alterada. A microvascularização tem menor calibre, menor distribuição e maior fragilidade, o que pode potencializar o aparecimento de epistaxe. Essas alterações contribuem para atrofia da mucosa nasal, sensação de secura e obstrução.^{6,10}



2.4. Mucosa nasal e barreira mucociliar

A mucosa nasal é revestida por epitélio pseudoestratificado cilíndrico ciliado com células caliciformes (produtoras de muco) e outros tipos de células apoiados na lâmina basal, como: célula colunar ciliada; célula caliciforme, células em escova (*brush cells*-receptores sensoriais), células basais e células granulares. Há presença também de células inflamatórias como linfócitos T e B, mastócitos, monócitos, neutrófilos, eosinófilos e basófilos.^{11, 12}

O revestimento respiratório é mais espesso e fortemente irrigado, rico em células ciliadas e com grande quantidade de glândulas mucosas que secretam cerca de um litro de muco por dia, sendo este constituído de 95% de água, glicoproteínas (sialomucina, fucomucina e sulfomucina), de enzimas (lisozima e lactoferrina), imunoglobulinas (IgA, IgG, IgM e IgE), restos celulares e pH ligeiramente ácido. Este epitélio apresenta grande quantidade de células caliciformes e glândulas seromucosas. As 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 “fase gel”.^{5, 11, 12}

O transporte mucociliar no aparelho respiratório ocorre principalmente devido à viscoelasticidade do muco, ao batimento ciliar em ondas metacrínicas e ao acoplamento entre os cílios e o muco, tendo a integridade do epitélio como fator preponderante para eficácia desse mecanismo.

O mecanismo de batimento ciliar ocorre em duas etapas: batimento efetivo (cílio completamente estendido promovendo a propulsão da fase gel) e batimento de recuperação (momento de retorno à posição inicial, próximo a superfície celular).

O funcionamento do transporte mucociliar é de fundamental importância na fisiopatologia das rinites. As alterações da mobilidade ciliar podem ser causadas por vários fatores como: processos inflamatórios, infecções agudas e crônicas, desidratação grave, uso de medicação tópica ou sistêmica, discinesia ciliar, fibrose cística, dentre outras.^{5, 12}

Na idade avançada há redução no número de glândulas submucosas com consequente diminuição de muco, o que torna o epitélio mais espesso e com perda na eficácia do sistema mucociliar. Isso provoca congestão nasal e predisposição para infecções no trato respiratório.^{6, 10}

2.4.1. Ultraestrutura

As ligações intracelulares se destacam entre os elementos de ultraestrutura como: zônulas de adesão, desmossomos, hemidesmossomos, junção gap e junções firmes. Esta última também conhecida como zônula de oclusão ou *tight junctions*, desempenham papel semi-impermeabilizante no espaço paracelular epitelial, funcionando como uma barreira separando os compartimentos intra e extracelular. Isto mantém a integridade e controla as trocas entre esses ambientes. Este mecanismo é essencial para proteção do organismo de agentes nocivos.^{5, 11}

As zônulas de oclusão são formadas por proteínas, ocludinas e claudinas, passíveis de ação proteolítica de alérgenos de ácaros, como o *Der p 1* e diversos polens. Nos

pacientes alérgicos, as zônulas de oclusão se tornam mais frouxas nas conexões entre células caliciformes e entre células caliciformes-célula ciliadas, permitindo assim às células dendríticas alcançar os antígenos e propiciarem o extravasamento do líquido intracelular.

Nos processos inflamatórios e infecciosos, na exposição a substâncias tóxicas e em condições de hiperosmolaridade podem ocorrer todo esse mecanismo referido.^{5, 11}

2.5. Vias aéreas e desenvolvimento facial

As rinites têm como um dos principais sintomas a obstrução nasal. Crônica ou intermitente, resulta em respiração oral de suplência. A inalação do ar preferencialmente pela boca, não é uma situação fisiológica e sim patológica. Em crianças influencia sobremaneira no crescimento e desenvolvimento craniofacial de forma negativa.

O diagnóstico e o tratamento correto da obstrução nasal, rinite e outras doenças que a causam têm um papel direto na prevenção das desarmonias faciais, assim como na má-oclusão dentária. Faz-se necessário, além de diagnóstico precoce, a intervenção e o gerenciamento multidisciplinar, além do médico (pediatra, médico da família, otorrinolaringologista, alergologista), dentista, fonoaudiólogo, fisioterapeuta.

Sabe-se de longa data que a obstrução nasal resulta em aumento da resistência nasal à passagem do ar e consequente respiração oral e que sessenta por cento do crescimento craniofacial ocorre durante os quatro primeiros anos e 90% até os 12.¹³ O aleitamento materno é um importante estímulo fisiológico para o estabelecimento da respiração nasal dado que o selamento labial é fundamental para manter o vácuo intra-oral, necessário para a extração do leite materno, estimulando assim, a respiração nasal. Crianças que não receberam aleitamento materno apresentam uma probabilidade 38% a mais de desenvolverem respiração oral.¹⁴

O estreitamento das vias aéreas pode ser comum em crianças respiradoras bucais.¹⁵ Essas alterações podem impactar negativamente na aparência estética, na oclusão funcional e na estabilidade do complexo craniofacial.

O desenvolvimento do maciço facial resulta da interação de diversos fatores. Tanto sistêmicos: genéticos, endócrinos, metabólicos e comportamentais, quanto locais: dentição, hábitos inadequados (chupeta, sucção de dedo, entre outros), alterações musculares e a respiração. Segundo Enlow¹⁶ a patência da via aérea é a peça chave para o desenvolvimento da face e crescimento e desenvolvimento do complexo nasomaxilar. A passagem do ar promove a reabsorção óssea na parte interna das fossas nasais e a deposição óssea na parte externa, contribuindo para o rebaixamento do palato duro.

A respiração oral está associada a várias más oclusões dentárias, incluindo mordida aberta anterior, mordida cruzada posterior, *overjet* e protrusão dentária aumentados. A postura alterada da língua e a respiração nasal inadequada contribuem para essas más oclusões ao posicionamento anormal da língua, afetando o desenvolvimento transversal das arcadas dentárias e causando futuramente estreitamento maxilar.¹⁷

Revisão recente de literatura com metanálise concluiu que a respiração oral pode alterar os padrões de crescimento



craniofacial, levando a alterações esqueléticas, como face alongada, rotação posterior da mandíbula e aumento das dimensões faciais verticais. Seus resultados mostraram que a mandíbula e o maxilar superior apresentam um crescimento

para trás e para baixo, alterando o plano oclusal. Além disso, a respiração bucal pode aumentar a protrusão labial e inclinação dos dentes anteriores superiores.¹⁵

3. Rinites

3.1. Definição

Rinite corresponde a uma inflamação da mucosa nasal caracterizada pela presença de sintomas como prurido, espirros, rinorreia (anterior ou posterior) e obstrução ou congestão nasal. Nos pacientes que apresentam sintomas conjuntivais associados passa a ser designada rinoconjuntivite.^{18,19}

3.2. Classificação

Os sintomas nasais são inespecíficos e encontrados em diferentes fenótipos associados à rinite (Tabela 1). Classifica-se em infecciosas, alérgicas e não alérgicas.¹⁸⁻²⁰

As rinites infecciosas podem ser de etiologia viral, bacteriana ou fúngica. Além dos sintomas nasais os pacientes podem apresentar tosse e febre e mal-estar geral. Os principais agentes nos casos virais são rinovírus, adenovírus, vírus influenza e parainfluenza, ao passo que nas bacterianas o *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenza* e *Moraxella catharralis* predominam.²⁰

A rinite alérgica (RA) é uma reação de hipersensibilidade do tipo I, mediada por imunoglobulina E (IgE), da mucosa nasal consequente à exposição aos alérgenos em um indivíduo sensibilizado.²⁰ Embora já tenha sido classificada em sazonal e perene quanto ao tipo de antígeno desencadeante, atualmente subdivide-se em intermitente quando os sintomas ocorrem por menos de quatro dias por semana e menos de quatro semanas por ano ou persistente

se ocorrerem por mais de quatro semanas e mais de quatro dias seguidos, independentemente do alérgeno associado.²¹ Atualmente sua gravidade é avaliada por uma escala visual analógica de 0 a 10. Escore maior que 5 é considerado de uma doença não controlada, de 3 a 5 parcialmente controlada e abaixo de 2, controlada.²²

Alguns fenótipos são observados nos pacientes com RA. Na RA local a pesquisa de IgE específica pelo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e a quantificação de IgE sérica específica são negativos. Ou seja, esses pacientes apresentam apenas produção local (nasal) de IgE específica. O padrão ouro para confirmação deste diagnóstico é o teste de provocação nasal. Outro fenótipo é o da RA dual, onde o paciente apresenta simultaneamente a RA local para determinado antígeno e sensibilidade “sistêmica” para outros antígenos. Por fim alguns pacientes apresentam uma rinite alérgica mista correspondendo a associação da RA com rinites não alérgicas.^{20,23,24}

Cerca de 30% a 50% de pacientes alérgicos apresentam sintomas nasais tanto quando expostos a alérgenos quando a gatilhos não alérgicos sendo sua rinite denominada rinite alérgica mista. Neles, além da via mediada por IgE temos uma hiperreatividade das vias neurogênicas. Os principais agentes inespecíficos são mudança de temperatura, fumaça de cigarro, perfumes e produtos de limpeza.²⁵

Nas rinites não alérgicas encontramos vários mecanismos que podem ou não estar relacionados à inflamação da mucosa nasal.²⁰

Tabela 1. Classificação das rinites.³

Rinite alérgica	Rinite infecciosa	Rinite não alérgica
• “Sistêmica”	• Virais	• Induzida por drogas
• Local	• Bacterianas	• Rinite eosinofílica não alérgica
• Dual	• Fúngicas	• Medicamentosa
• Mista		• Ocupacional
		• Induzida por fumo
		• Gestacional
		• Hormonal
		• Induzida por alimentos
		• Induzida por álcool
		• Do idoso
		• Atrófica
		• Síndrome do nariz vazio
		• Rinite autoimune, granulomatosa e vasculite



Nas rinites induzidas por fármacos um dos mecanismos é o de inflamação eosinofílica não alérgica (RENA) que ocorre com uso de anti-inflamatórios não hormonais. Outro é o neurogênico como ocorre com bloqueadores alfa e beta adrenérgicos, inibidores da fosfodiesterase, inibidores da enzima de conversão da angiotensina e drogas ilícitas como cocaína que geram sintomas nasais sem a presença de inflamação. Por fim, temos a rinite medicamentosa que é consequência do uso regular e contínuo de vasoconstritores tópicos nasais.²⁰

As rinites inflamatórias relacionadas ao local de trabalho são consideradas ocupacionais. Elas podem ser de etiologia alérgica ou não. Proteínas com peso molecular maior que 5kDa podem causar sensibilização imunológica, ao passo que as de menor peso molecular não. Os mecanismos não alérgicos são por irritação ou inalação de produtos corrosivos que podem acarretar úlceras e perfuração septal. As rinites ocupacionais merecem uma atenção especial, pois precedem o surgimento de sintomas ocupacionais de vias aéreas inferiores.²⁰

Fatores irritantes como a exposição à fumaça de cigarro, charuto, cachimbo, cigarros eletrônicos podem desencadear sintomas nasais.²⁰

A rinite gestacional é aquela cujos sintomas surgem durante a gravidez e desaparecem ao seu término. Ela não

deve ser confundida com rinites hormonais como a que surge no hipotireoidismo.²⁰

Alguns quadros de rinite estão associados a alimentos e álcool, mas não por um mecanismo alérgico. A rinite gustativa caracteriza-se por rinorreia aquosa uni ou bilateral após o paciente consumir alimentos contendo temperos a base de pimenta (capsaicina), quando ocorrerá estimulação de receptores neurogênicos desencadeando a coriza. A ingestão de álcool pode ser gatilho de sintomas nasais principalmente em pacientes com doença respiratória exacerbada pela aspirina (DREA).²⁰

Com o envelhecimento da população os quadros de rinite nesta faixa etária devem ser conhecidos. Alterações hormonais, neurogênicas e histológicas são fisiológicas nesta faixa etária e podem gerar sintomas como rinorreia, congestão nasal, alterações de olfato, nariz seco e formação de crostas locais.²⁰

Outras causas de sintomas nasais são a rinite atrófica, síndrome do nariz vazio, rinossinusites, rinites granulomatosas, vasculites e doenças autoimunes.²⁰

Diversas condições cursam com sintomas nasais não sendo consideradas rinites. Destacam-se as alterações anatômicas como desvio septal, hipertrofia de conchas e alterações da válvula nasal, tumores, hemangiomas, mucocelos, encefalocelos entre outras.²⁰

4. Fenótipos e endotipos de rinite

4.1. Fisiopatologia

4.1.1. Rinite mediada por IgE

A RA é uma condição inflamatória da mucosa nasal em indivíduos geneticamente predispostos, como resposta a reações mediadas por IgE a alérgenos ambientais, ativando células do tipo 2. A RA é uma inflamação crônica, caracterizada por espirros, prurido, congestão nasal e rinorreia. Clinicamente é classificada de acordo com a gravidade, frequência e sazonalidade.²⁶

A reação inflamatória é desencadeada por alérgenos dos ácaros da poeira domiciliar, de baratas, de pelo de animais, de fungos e de polens, sendo associada a alterações da barreira epitelial da mucosa nasal, ativando células dendríticas que apresentam os peptídeos dos alérgenos às células T CD4 *naive*, iniciando a resposta de sensibilização ao antígeno, caracterizada pela produção de IL-4, IL-5, IL-13 e IL-31. Essas citocinas promovem a diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, produzindo IgE alérgeno-específicas de memória, que se ligarão aos receptores de alta afinidade de IgE (FcεRI), localizados na membrana de mastócitos e basófilos. Esses processos formam um pool de células de memória Th2 e de células B alérgeno-específicas.

A ruptura da barreira epitelial da mucosa nasal resulta na produção de alarminas (IL-25, IL-33, TSLP - linfopoetina estromal tímica) que ativam as células inatas do tipo 2 (ILC2), que também contribuirão com a produção de mediadores pró-inflamatórios (IL-4, IL-5, IL-13, IL-31) (Figura 1).²⁷

A re-exposição ao alérgeno promove ligação cruzada entre as moléculas de IgE específicas e receptores de alta afinidade (FcεRI) que resultam na degranulação de mastócitos e basófilos, liberação de mediadores pré-formados (histamina) e neo-formados (prostaglandinas, leucotrienos, fator ativador de plaquetas) promovendo a reação alérgica (fase mediata e tardia), com vasodilatação e infiltrado inflamatório de mastócitos, eosinófilos e basófilos.^{28,29} (Figura 2)

4.1.2. Produção local de IgE

A RA local envolve resposta alérgica nasal em pacientes com testes cutâneos de hipersensibilidade imediata negativos e ausência de IgE sérica específica para aeroalérgenos.

A patogenia característica é a produção de IgE antígeno-específica na mucosa nasal, com padrão T2 no infiltrado inflamatório de eosinófilos, basófilos, mastócitos, linfócitos CD3 e CD4, bem como liberação de mediadores inflamatórios (triptase e proteína catiônica eosinofílica) durante a exposição natural aos aero-alérgenos e como resposta ao teste de provocação nasal com alérgenos (ácaros da poeira domiciliar e polens).^{30,31}

Mastócitos e eosinófilos de pacientes com rinite alérgica local mostram ativação imediata na mucosa nasal, liberando mediadores inflamatórios como triptase e proteína catiônica eosinofílica.³²

A avaliação do lavado nasal por citometria de fluxo confirma a presença de inflamação Th2 IgE mediada.³³



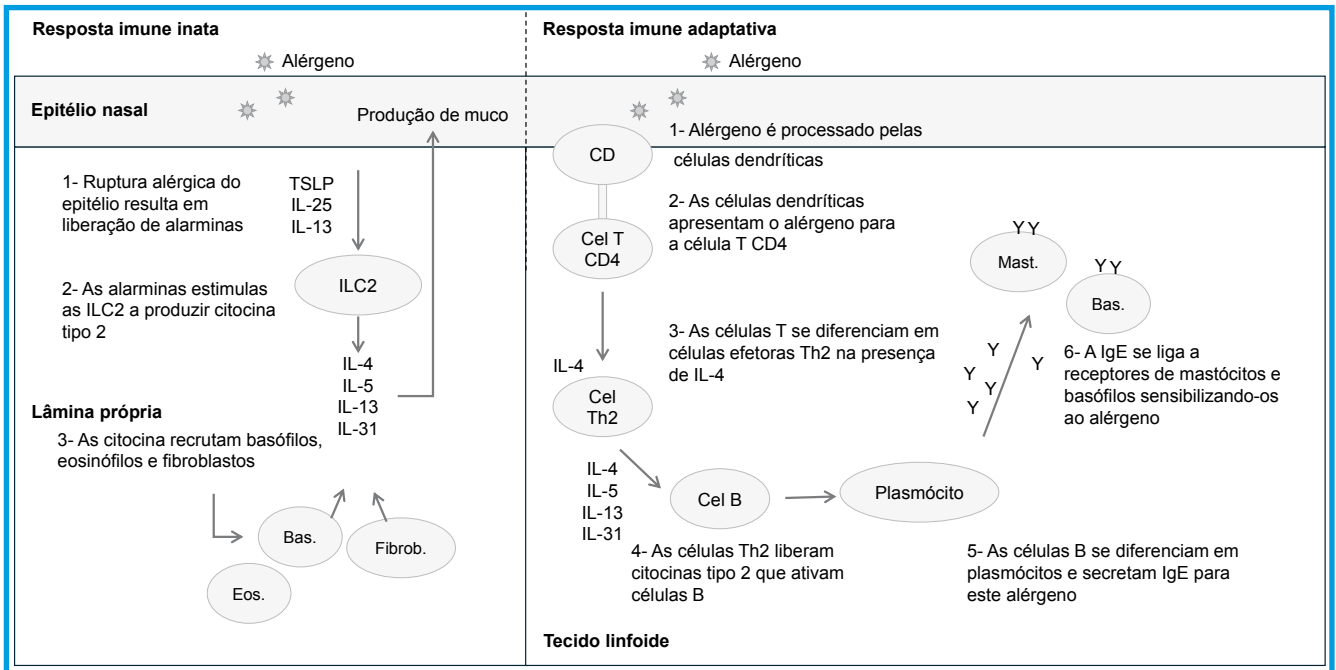


Figura 1. Mecanismos de ativação das respostas imunes inata e adaptativa na rinite alérgica. TSLP - linfopoiatina estromal tímica. IL - interleucina. ILC2 - células linfóides inatas do grupo 2. Eos. - eosinófilo. Bas. - basófilo. CD - células dendríticas. Cel - célula. Adaptado de Berstein JA.²⁸

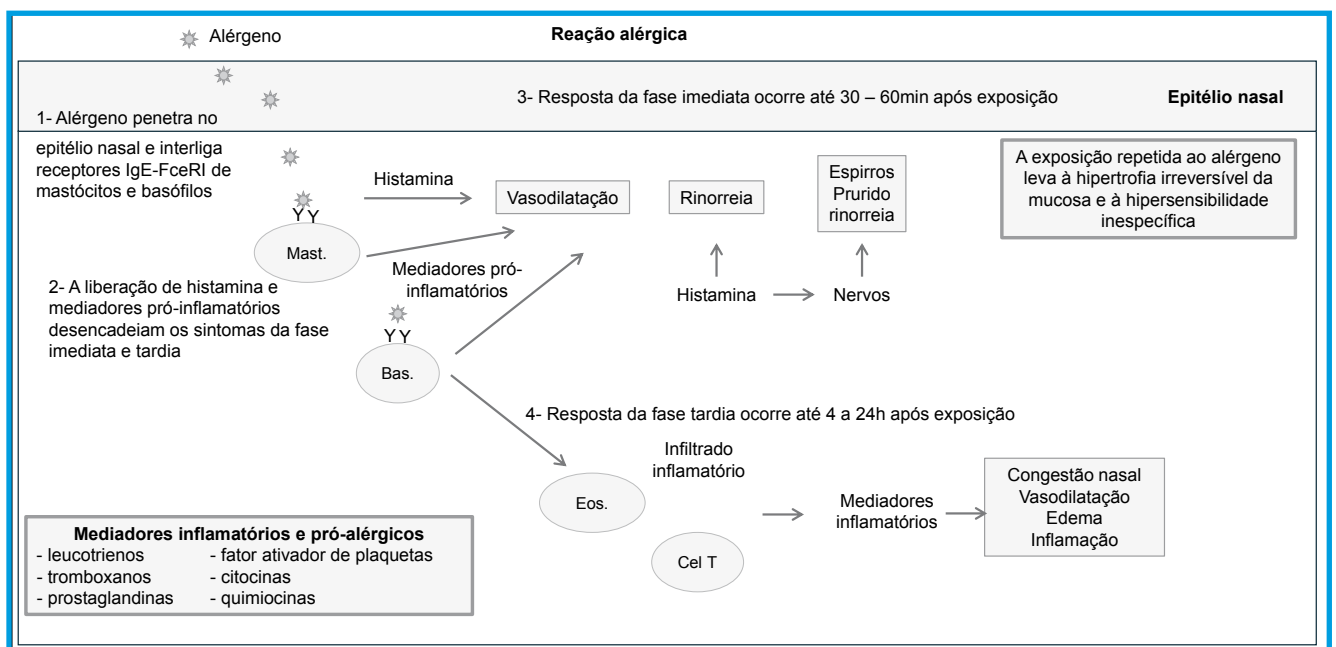


Figura 2. Mecanismos sistêmicos, manifestações clínicas e comorbidades da rinite alérgica. Mast. - Mastócitos. Bas - basófilo. Eos - eosinófilo. Cel T - células T. Adaptado de Berstein JA.²⁸



4.1.3. Inflamação não IgE mediada

Rinite não alérgica (RNA) envolve uma variedade de condições fisiopatológicas, mas pode ser dividida em uma via inflamatória clássica, uma via neurogênica e outras vias, em grande parte desconhecidas. É possível que essas vias também contribuam para a inflamação da mucosa nasal na RA.³⁴⁻³⁶

A RNA é definida como uma rinite com mecanismo não mediado por IgE que inclui a rinite idiopática (anteriormente, também chamada de rinite vasomotora), rinite infecciosa, rinite induzida por alimentos, rinite hormonal, rinite induzida por medicamentos, rinite ocupacional não alérgica, rinite atrófica, rinite não alérgica eosinofílica (RENA) e rinite em pacientes idosos.³⁷

RENA, é um termo utilizado para descrever uma série de casos de pacientes não asmáticos que relataram sintomas nasais perenes e intermitentes, e que têm eosinófilos nasais elevados (>20%), mas com ausência de IgE específica em testes cutâneos ou séricos. Alguns especulam que RENA pode preceder ao início de rinossinusite crônica (RSC), asma ou talvez doença respiratória exacerbada por anti-inflamatórios não esteroidais (DREA).³⁸

A síndrome RENA continua destacada na diretriz norte-americana, atualizada em 2020, particularmente por sua boa resposta ao tratamento com corticosteroide tópico intranasal.³⁸

Alguns fenótipos de rinite são baseados em um distúrbio regulatório relativamente simples, como a rinite dos idosos que parece ser resultante, principalmente, do desequilíbrio neural parassimpático/simpático, com predomínio do primeiro sistema, levando a rinorreia significativa e obstrução nasal.³⁴⁻³⁹

Acredita-se que a rinite idiopática seja um distúrbio do sistema não-adrenérgico e não-colinérgico (NANC), também chamado de sistema neural peptidérgico. Fibras nervosas sensoriais contêm neuropeptídeos, incluindo o peptídeo intestinal vasoativo (VIP), substância P (SP) e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP).³⁴⁻³⁹

Há um subgrupo de pacientes com RNA que apresenta padrão inflamatório da mucosa. No entanto, vários pacientes com RNA não apresentam influxo de células à mucosa nasal e acredita-se que tenham um mecanismo neurogênico envolvido.

A predominância de rinorreia (às vezes chamada de rinite colinérgica) indica atividade secretora glandular aumentada que pode ser efetivamente reduzida com o uso de atropina e brometo de ipratrópio.⁴⁰ Pacientes com sintomas predominantes de congestão nasal parecem ter neurônios nociceptivos que mostram sensibilidade aumentada a estímulos não específicos como mudanças de temperatura, odores, irritantes e ingestão de bebidas alcóolicas.^{41,42} Na **Figura 3** são demonstrados os diferentes tipos de rinite de acordo com sua etiologia.

4.1.4. Infiltrado celular inflamatório

Várias abordagens têm sido usadas para monitorar objetivamente a inflamação nasal, investigar mecanismos de doenças e avaliar o efeito da intervenção terapêutica. Entre elas temos: lavagem nasal, citologia nasal e biópsia nasal, juntamente com a mensuração da concentração nasal de óxido nítrico (NO).⁴³



Figura 3. Tipos de rinite de acordo com a etiologia

A lavagem nasal é simples e rápida de realizar, é bem tolerada e uma amostra deste material pode fornecer informações sobre o recrutamento de células luminiais, ativação celular e do extravasamento de proteínas plasmáticas.⁴⁴

A mucosa nasal, pela facilidade de obtenção de amostras, permite o estudo das alterações celulares durante a reação alérgica. A extensão da lesão epitelial nos diferentes tipos de rinite e sua correlação com células e mediadores inflamatórios ainda não estão totalmente esclarecidas. A presença de eosinófilos está associada à perda da integridade epitelial em pacientes com RA ou RNA.^{45,46} O aumento do número de eosinófilos na mucosa nasal é o parâmetro que apresenta melhor correlação com o sintoma de obstrução nasal.⁴⁷

Amostras cirúrgicas de mucosa nasal de pacientes com diagnóstico de RA e RNA submetidos à avaliação alérgica, lavado nasal e análise histopatológica dos tecidos mostraram um ponto de corte do número de eosinófilos no lavado nasal de 4% para diferenciação de atopia. Algum grau de lesão epitelial foi mais frequente em pacientes com RA (94%) do que em pacientes com RNA.⁴⁸

Eosinófilos ativados causam lesão epitelial e perda de integridade epitelial em pacientes com rinite. Embora existam algumas diferenças no processo inflamatório da mucosa nasal, as alterações estruturais podem ser semelhantes entre pacientes com rinite, independentemente do estado alérgico.⁴⁹

A RA é um excelente modelo para o estudo da inflamação alérgica, onde os fatores desencadeantes podem ser claramente identificados, particularmente em indivíduos com sazonalidade, e os sintomas nasais podem ser monitorados durante e fora da temporada de pólen.^{37,50}

Dada a contribuição da remodelação das vias aéreas para o desenvolvimento e persistência de sintomas em doenças das vias aéreas, redirecionar a remodelação é uma consideração terapêutica importante. A reparação tecidual é impulsionada pela migração de células epiteliais para o local de inflamação e ativação de eosinófilos.^{51,52}



4.1.5. Rede de citocinas e mediadores solúveis

Os principais receptores de membrana celular que definem a biologia única dos eosinófilos incluem CCR3, que se liga às eotaxinas, à lectina (proteína de ligação aos carboidratos), ao Siglec-8, que pode desencadear a apoptose de eosinófilos quando ativado, e ao IL-5RA. Os eosinófilos também expressam receptores para múltiplas outras citocinas e fatores de crescimento, incluindo IL-4, IL-13, IL-33, TSLP e TGF- β .⁵³⁻⁵⁵

As células imunológicas Th2 e ILC2 produzem citocinas, que causam uma série de reações pró-inflamatórias, mas também reações que têm efeito oposto, anti-inflamatório. O processo inflamatório resultante dependerá do equilíbrio dessas citocinas e biomoléculas. Estudo envolvendo adolescentes com RA analisou secreções nasais coletadas e testadas para 13 citocinas utilizando citometria de fluxo multiplex. O estudo identificou que IL-1 β , IL-6, bem como manifestações clínicas graves, foram preditores de menor qualidade de vida nestes pacientes, ilustrando como citocinas da reação imunológica alérgica, além de proporcionar inflamação têm outras repercussões em indivíduos com RA.⁵⁶

Evidências extrapoladas de estudos do epitélio brônquico na asma sugerem que células epiteliais secretam TSLP, IL-33, IL-25 e outras citocinas e quimiocinas que afetam ILC2 e linfócitos Th2 diretamente ou via interação com células apresentadoras de antígeno (APCs) localizadas no interior e sob o epitélio nasal.⁵⁷⁻⁵⁹

ILC2 expressam CRTh2, CD127 (receptor de IL-7) e ST-2, o receptor para IL-33. Estas células preferencialmente expressam citocinas Th2, particularmente IL-5 e IL-13, e têm o potencial de aumentar a alergia local induzida por inflamação T2. As células T ativadas durante a inflamação alérgica se diferenciam em células Th2 específicas de memória efetora para o alérgeno que liberam IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13.⁶⁰

O teste de provocação nasal (TPN) com alérgeno representa um modelo experimental *in vivo* que contribuiu imensamente para a compreensão dos mecanismos da RA, permitindo avaliar as duas fases da reação alérgica (imediate e tardia), pela coleta de secreção nasal com determinação de mediadores químicos originados de mastócitos ativados (triptase, histamina, prostaglandinas e etc.).⁶¹⁻⁶³ A provocação nasal com alérgenos inaláveis pode ser conduzida com segurança em consultórios de especialistas.⁶⁴

Com base em uma revisão sistemática sobre provocação com alérgenos nasais a *European Academy of Allergy & Clinical Immunology* (EAACI) revisou evidências, as variações de parâmetros de avaliação subjetivos e objetivos para propor uma forma padronizada de execução desse procedimento na prática clínica.⁶⁵

Um índice que combina a atividade específica de IgE para *rPhl p 5* e *nCyn d 1*, escala visual analógica e testes cutâneos de puntura, permitiu prever com moderada sensibilidade e alta especificidade o resultado de TPN com extrato de pólen de gramíneas em pacientes pediátricos complexos e polissensibilizados com RA sazonal.⁶⁶

4.1.6. Mecanismos neurais

Os mecanismos neurais, incluindo nervos sensoriais, sistema nervoso simpático e parassimpático, têm uma

participação crucial na fisiopatologia da RA. Esses mecanismos atuam em conjunto para formar uma barreira protetora na mucosa das vias aéreas superiores, regulando o epitélio, a secreção glandular e os processos vasculares.²⁰

Estudos recentes sobre o eixo neuro-imunológico em vias aéreas revelam a importância da interação entre o sistema imunológico e sistema nervoso regulando a inflamação na mucosa nasal. As citocinas produzidas em resposta a alérgenos transmitem sinais ao sistema nervoso central, que induzem a liberação de neuropeptídeos e neurotransmissores, estimulando neurônios através de reflexos axonais. Subsequentemente, neuropeptídeos e neurotransmissores impactam em várias células imunológicas, resultando na geração e liberação de mediadores inflamatórios, incluindo citocinas, mediadores lipídicos e histamina. Além disso, os mediadores inflamatórios reduzem o limiar para a ativação neuronal em resposta a estímulos. Essa interação neuro-imunológica estabelece um ciclo de *feedback* positivo, que resulta na ativação de neurônios em resposta a limiares baixos ou estímulos não nocivos, intensificando a atividade neuronal no sítio inflamatório.³⁵

Os nociceptores são neurônios sensoriais especializados que detectam e respondem a estímulos nocivos ou potencialmente nocivos, tais como estímulos térmicos, mecânicos e químicos. Adicionalmente, os nociceptores são nervos aferentes altamente suscetíveis à estimulação durante a reação alérgica aguda. Essas terminações nervosas localizadas na cavidade nasal são os processos periféricos dos neurônios sensoriais primários baseados no gânglio trigeminal. Em geral, os nociceptores nasais humanos são fibras C, que são tipicamente sensíveis à estimulação química e física. Essas terminações nervosas expressam vários receptores e canais iônicos, incluindo os canais iônicos de receptores de potencial transitório (*transient receptor potential* -TRP) - membro 1 da subfamília V do TRP (TRPV1) e membro 1 da subfamília A do TRP (TRPA1), receptores acoplados à proteína G (GPCRs), canais iônicos sensíveis a ácidos, canais mecano-sensíveis, canais iônicos dependentes de voltagem e receptores purinérgicos, que convertem sinais ambientais em sinais elétricos.³⁶

A despolarização dos canais nociceptivos nos nervos sensoriais leva à liberação de neuropeptídeos, incluindo a substância P, CGRP e neurocinina-A. Os receptores da substância P estão localizados no epitélio nasal, glândulas, vasos venosos, arteriais e sinusoides, levando à secreção glandular, aumento da permeabilidade vascular, edema, vasodilatação e ativação adicional de células inflamatórias. A substância P é um vasodilatador de ação curta, enquanto o CGRP é um vasodilatador arterial de ação prolongada. A neurocinina-A tem efeitos similares, ocasionando aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação.¹ A substância P, CGRP e neurocinina-A ativam a degranulação de mastócitos levando a potencialização da liberação de mediadores inflamatórios e amplificação da reação de hipersensibilidade. Estudos em animais têm demonstrado que o CGRP pode induzir a diferenciação Th2 por efeitos diretos em ILC2.³⁶

O sistema nervoso simpático libera a noradrenalina, que é um potente vasoconstritor, e o neuropeptídeo Y (NPY). As fibras nervosas secretoras de NPY estão localizadas predominantemente em artérias e veias, com um pequeno número localizado em epitélio e glândulas. Essa distribuição sugere que a NPY tem ação principalmente na regulação do



fluxo sanguíneo, potencializando os efeitos vasoconstritores da noradrenalina. O sistema nervoso simpático mantém o tônus vascular em condições normais e contrabalança os efeitos vasodilatadores e pró-inflamatórios de neurotransmissores e neuropeptídeos liberados pelo parassimpático e nervos sensoriais.³⁵

O sistema nervoso parassimpático libera acetilcolina e VIP que levam ao aumento da secreção mucosa, vasodilatação e ativação de células epiteliais.²⁰ A acetilcolina exerce as suas ações via receptores muscarínicos e o VIP por dois subtipos de receptores - receptor tipo 1 do VIP (VPAC1) e receptor tipo 2 do VIP (VPAC2). Estudos recentes identificaram um novo eixo neuro-imunológico - o eixo VIP-receptor de prostaglandina D2, que é denominado *Chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on TH2 cells* (CRTH2), envolvido no recrutamento de eosinófilos. Estudos em pacientes com rinite alérgica documentaram que a estimulação da cavidade nasal leva a aumento do conteúdo de VIP e recrutamento de eosinófilos via receptor CRTH2.⁶⁷

A neuromedina U (NMU), derivada de neurônios colinérgicos, atua como reguladora de citocinas tipo 2. Seu receptor é expresso em células T, células dendríticas, eosinófilos e mastócitos. A NMU promove a degranulação de mastócitos e extravasamento de plasma. Estudo recente em pacientes com RA demonstrou que a NMU ativa ILC2, disparando a resposta inflamatória do tipo 2. Esses achados indicam que a NMU pode exacerbar a resposta alérgica inflamatória e induzir hiperresponsividade nasal.^{68,69}

O fator de crescimento neural (NGF) foi o primeiro membro da família de neurotrofinas a ser descoberto. A principal função do NGF é promover o crescimento, a diferenciação e a sobrevivência de nervos periféricos e centrais. O NGF é expresso no epitélio nasal, epitélio glandular e nervos periféricos da mucosa nasal, desempenhando um papel crítico nos mecanismos de sinalização bidirecional entre a rede de estruturas neurosensoriais e as células imunológicas. Em pacientes com RA, os níveis de NGF estão elevados na submucosa nasal, glândulas da submucosa, fluidos nasais e no soro. Em adição aos neurônios, células imunológicas, incluindo mastócitos e eosinófilos também são fontes de NGF. O NGF pode atuar na hiperresponsividade nasal da rinite alérgica, aumentando a concentração de nervos sensoriais e de neuropeptídeos, e resultando em ampliação da resposta inflamatória.⁶⁸

No Quadro 1 estão sumarizados os mecanismos neurais envolvidos na fisiopatologia da rinite alérgica.⁶⁷

A hiperresponsividade nasal, observada em 60% a 70% dos pacientes com RA, é associada com alterações da inervação nasal, incluindo os nervos aferentes (sistema somatossensorial) e nervos eferentes (simpático ou parassimpático). Os sintomas nasais, incluindo espirros, rinorreia, prurido e obstrução, podem ocorrer na hiperresponsividade nasal em resposta a vários estímulos, tais como ar frio, capsaicina e solução salina hiperosmolar.⁶⁸⁻⁷¹

4.1.7. Alterações histológicas e epiteliais

A mucosa nasal atua como um condicionador de ar que regula a temperatura do ar inalado, umidificação e limpeza do ar inspirado. O epitélio da mucosa nasal saudável é constituído por células colunares ciliadas e não ciliadas, células caliciformes secretoras de muco e células basais que representam 50% a 90% da população de células epiteliais. O epitélio repousa na zona da membrana nasal e cobre as estruturas da submucosa formando uma ligação entre a exposição ambiental e o sistema imunológico do hospedeiro. A submucosa nasal compreende glândulas serosas, mucosas e seromucosas, extensas redes vascular e neural e componentes da matriz celular e extracelular.^{20,28,72}

A mucosa nasal atua como uma barreira contra patógenos externos e tem propriedades antimicrobianas, antioxidantes e antiproteases. O epitélio nasal é coberto por uma manta de muco, que consiste em água, glicoproteínas mucina e peptídeos antimicrobianos (lactoferrina, lisozima e defensinas). A manta de muco forma uma camada dupla, composta por uma camada serosa interna e uma camada viscosa externa. Os principais componentes do muco nasal são as mucinas que desempenham um importante papel nos processos de defesa anti-inflamatórios e antimicrobianos, bem como na depuração mucociliar. Durante a inflamação, a depuração mucociliar fica comprometida, acarretando coleção excessiva de muco que se manifesta com aumento da secreção nasal e pós-nasal. A estimulação parassimpática resulta no aumento da produção de muco pelas células glandulares da mucosa nasal e acarreta aumento da secreção nasal e obstrução nasal.^{20,28}

A inflamação do epitélio nasal em resposta a alérgenos é a característica principal da RA. As características histológicas da inflamação em vias aéreas são hiperplasia de células caliciformes, hipersecreção de muco, espessamento da membrana basal e hiperplasia da musculatura lisa. Na RA,

Quadro 1. Mecanismos neurais na fisiopatologia da rinite alérgica⁶⁷

Nervos envolvidos	Mediadores	Efeitos
Sistema nervoso simpático	Noradrenalina Neuropeptídeo Y	Vasoconstrição
Sistema nervoso parassimpático	Acetilcolina VIP	Vasodilatação Recrutamento de eosinófilos
Nervos sensoriais e células neuroendócrinas	Substância P CGRP Neurocinina A	Vasodilatação Extravasamento de plasma Secreção glandular Liberação de citocinas pró-inflamatórias
		Recrutamento de células imunológicas

VIP - Peptídeo intestinal vasoativo, CGRP - peptídeo relacionado ao gene da calcitonina



essa resposta inflamatória se traduz em edema de mucosa, aumento da secreção nasal e hiperresponsividade nasal. A exposição aos alérgenos inaláveis desencadeia o aumento da produção de mediadores químicos e citocinas no epitélio nasal. Estudos em pacientes com RA demonstram o aumento da expressão de citocinas pró-inflamatórias e citocinas do tipo 2 na mucosa nasal.^{20,72-74}

Como citado anteriormente, a RA é um excelente modelo para o estudo da inflamação alérgica, pois os fatores desencadeantes podem ser claramente identificados, particularmente nas formas intermitentes relacionadas ao pólen, que pode ser monitorada e estudada durante e fora da estação polínica. A secreção e o tecido mucoso nasal são facilmente acessíveis para procedimentos invasivos e não-invasivos possibilitando a análise da resposta imunológica e clínica aos alérgenos. A provocação com alérgenos resulta em eosinofilia tecidual e aumento de células expressando citocinas Th2. Estudos documentaram o aumento de fatores transcricionais Th2, tais como STAT6+ e GATA3+, na mucosa nasal de pacientes com rinite alérgica quando comparados a controles saudáveis.²⁸

Estudos de amostras de lavado nasal em pacientes com alergia ao pólen demonstraram padrões distintos de perfis de expressão genética e vias genéticas funcionais que indicam origens anatômicas e funcionais. A produção de mucina, regulada pelos genes MUC5AC e MUC5B, é regulada positivamente na exposição aos alérgenos. A hiperplasia das células caliciformes é relacionada, particularmente, à alta expressão de CD44v3, que é um marcador de células progenitoras intermediárias da camada basal.²⁰

Aimuno-histoquímica de biópsias de concha nasal obtidas em pacientes com RA seis horas após a provocação ou durante a exposição natural a alérgenos revela o aumento da expressão dos receptores de quimiocinas linfocitárias CCR3, CCR4, infiltração de eosinófilos e níveis elevados de células expressando mRNA para IL-4 e IL-5. Citocinas liberadas por mastócitos, basófilos e células Th2 como IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13 desempenham um importante papel na fase tardia da RA. Estudos demonstraram que existe uma correlação inversa entre IL-5 e IL-13 com a patência nasal pós-provocação. Mediadores eosinofílicos, tais como proteína básica principal (MBP) proteína catiônica eosinofílica (ECP) e peroxidase eosinofílica (EPO) são tóxicos para o epitélio respiratório, promovendo aumento do estresse oxidativo e causando lesão e dano tissular. Esse dano epitelial, por sua vez, leva à liberação de citocinas derivadas do epitélio, as chamadas alarminas, citocinas e fatores de crescimento que mantêm e amplificam a resposta inflamatória alérgica.^{28,72}

A amplificação e cronicidade da resposta inflamatória na mucosa nasal tem o potencial de acarretar alterações histológicas estruturais. Estudos têm investigado a transição mesênquima - epitélio na rinite alérgica, uma vez que alterações nesse processo estão relacionadas ao remodelamento na asma. Entretanto, não foram detectadas alterações na diferenciação epitelial em termos de expressão de E-caderina, citoqueratinas, MUC5A+, células caliciformes e células basais p63+. Estudos que exploraram evidências imuno-histoquímicas de remodelamento em pacientes com RA persistente grave não identificaram alterações morfológicas no epitélio e membrana basal, e alguma alteração com relação a alterações glandulares, angiogênese e linfangiogênese.^{20,28,75}

4.1.8. Alterações de barreira epitelial

A barreira epitelial é a primeira linha de defesa na mucosa nasal, e é fundamental que essa barreira esteja intacta para a proteção contra patógenos, agentes nocivos e alérgenos. O epitélio desempenha um papel vital na regulação da resposta imunológica inata e adaptativa pela ativação de moléculas funcionais que participam da resposta inflamatória (exs.: citocinas pró-inflamatórias, fatores de crescimento e quimiocinas). As células epiteliais secretam substâncias antimicrobianas, conhecidas como peptídeos antimicrobianos, incluindo lisozima, defensinas (α e β), lactoferrina e proteínas S-100.⁷⁶

A disfunção da barreira epitelial tem sido relacionada a doenças inflamatórias crônicas em múltiplos órgãos e sistemas, com destaque dentre as doenças alérgicas para a dermatite atópica, asma e rinosinusite crônica. Vários estudos têm investigado o papel da barreira epitelial na rinite alérgica. A barreira epitelial defectiva pode facilitar a entrada de alérgenos e patógenos na mucosa nasal, perpetuando a inflamação da rinite alérgica.^{20,77}

A barreira entre células epiteliais nasossinais é formada via interações de proteínas de transmembrana apicais e do citoesqueleto, incluindo proteínas de junção estreita; tais como zônula de oclusão-1 (ZO-1), membros das famílias claudina (CLDN), ocludina (OCLN) e moléculas de adesão junctional-A (JAM-A). As proteínas de junção aderente, como as caderinas, criam interações intercelulares. Desmossomas e hemidesmossomas também participam dos complexos junctionais apicais. Em conjunto, a função dessas proteínas de junção é limitar a passagem de fluido intercelular e proteger o tecido subjacente contra a exposição aos agentes nocivos e alérgenos.^{78,79}

As junções estreitas têm localização mais apical e incluem mais de 40 proteínas compostas por proteínas de transmembrana ou proteínas de ligação à actina citoplasmática, cuja função é regular a homeostase de íons, água e algumas macromoléculas. As junções aderentes são essenciais para a proliferação, diferenciação e adesão celular. Os desmossomas estão proximamente conectados às junções aderentes e têm papel chave na manutenção da integridade celular e coesão intercelular. Finalmente, os hemidesmossomas são responsáveis por facilitar a adesão estável das células epiteliais basais à membrana basal.⁷⁶

Vários mecanismos de ruptura da barreira epitelial na RA foram descritos, incluindo a atividade proteolítica de alérgenos, fatores ambientais e a disfunção mediada por citocinas inflamatórias. Os ácaros da poeira domiciliar são os alérgenos etiológicos mais comuns na RA em nosso país e, dentre as principais espécies, incluem-se o *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Der p*) e o *Dermatophagoides farinae* (*Der f*). Foi descrito que o *Der p*1 tem a propriedade de clivar sítios dos domínios extracelulares das proteínas CLDN 1 e OCLN, resultando em aumento da permeabilidade celular que permite a passagem de *Der p*1 através da barreira epitelial. A quebra da barreira epitelial também pode ser causada por proteases via exposição a fungos, facilitando o acesso de patógenos e ativação direta de células imunológicas. Proteases serinas oriundas de fungos como a *Alternaria spp* têm a capacidade de reduzir a expressão de proteínas de junções estreitas, como ZO-1, OCLN e CLDN1.^{20,76,78}

Fatores ambientais como a moradia em regiões urbanas, poluição do ar e poluentes intradomiciliares também podem



contribuir para a disrupção de junções estreitas na RA. Estudo que avaliou pacientes com RA documentou baixo nível de expressão de OCLN e CLDN7; associados, respectivamente, à residência em regiões urbanas e exposição ao tabagismo passivo. A poluição do ar representa um fator de risco para o início de RA, em função do comprometimento da barreira epitelial por partículas da exaustão do diesel (DEPs) e material particulado fino (PM 2,5). O material particulado contém químicos redox-ativos e metais de transição, podendo ter efeitos disruptivos através da geração de espécies de oxigênio reativo. Estudo em modelos animais (camundongos) demonstrou que PM 2,5 reduz a expressão de ZO-1.^{20,76-78}

O início da RA pode ser disparado também por agressões e disrupção do epitélio nasossinusal, pela produção de alarminas (TSLP), IL-25 e IL-33). Essas citocinas são fatores reguladores chave na comunicação epitélio-mesênquima e elicitam modificações patológicas nas vias aéreas. Receptores expressados na superfície de células epiteliais, receptores *Toll-like* (TLRs) e receptores de domínio de oligomerização ligante de nucleotídeo (NOD)-like (NLRs) têm a habilidade de identificar padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs) em microrganismos e induzir a resposta inata e adaptativa.^{76,79}

Por outro lado, as citocinas do tipo 2 IL-4 e IL-13 não somente participam da resposta inflamatória alérgica, mas também regulam a barreira epitelial nas doenças alérgicas acarretando a redução da expressão de proteínas de junções estreitas em células epiteliais.^{76,79}

Estudos conduzidos em pacientes com RA que avaliaram a expressão de mRNA em biópsia nasal demonstraram redução da expressão de CLDN 1, 4, 7, 8, 12, 13 e 14. Em síntese, existem várias alterações na barreira epitelial de pacientes com RA que podem contribuir para a amplificação e manutenção do ciclo de inflamação nasal.^{20,76}

4.1.9. Óxido nítrico

Na era da medicina de precisão, certas moléculas são identificadas como biomarcadores na patogênese da RA, propiciando informações para a identificação de endotipos e orientando intervenções precisas para o tratamento. O óxido nítrico, detectado por método não invasivo em ar exalado e pela fração exalada de NO (FeNO), tem sido considerado um biomarcador da inflamação do tipo 2,80 com concentrações elevadas em inflamação eosinofílica nas vias aéreas.⁸¹ Além de ser uma boa ferramenta diagnóstica, a determinação de NO exalado gera informações sobre o fenótipo/endotipo da doença e a resposta a tratamentos com esteroides ou com drogas biológicas.⁸²

A produção basal de pequenas quantidades de NO (fentomolar a picomolar), produzidas pelo epitélio brônquico é fundamental para a fisiologia respiratória.⁸³ O NO regula o tônus da musculatura brônquica, o fluxo sanguíneo, estimula o desenvolvimento pulmonar, promove a motilidade ciliar e estimula a produção de surfactante. O NO tem ainda atividade antimicrobiana contra bactérias e vírus.⁸⁴ Nas vias aéreas superiores, o NO atua como vasodilatador e no relaxamento de musculatura lisa, estimula secreção de muco e regula a frequência do batimento ciliar.⁸⁵

No trato respiratório, o NO é sintetizado a partir de L-arginina pela NO sintase (NOS), que tem três isoformas:

NOS neuronal (nNOS), NOS indutível (iNOS) e NOS endotelial (eNOS).⁸⁶ A iNOS, induzida por citocinas e ou endotoxinas, é independente de cálcio e pode produzir NO em níveis nanomolares, por períodos prolongados e contribui para os efeitos fisiopatológicos do NO, detectável no ar exalado.⁸⁷

Nos seios paranasais, a iNOS atua de forma constitutiva, produzindo grandes quantidades de NO sob o estímulo de citocinas pró-inflamatórias (ex: TNF e IL-1), possivelmente estimuladas por biofilmes.⁸⁸ Entretanto, durante a inflamação Th2 nas vias aéreas superiores, as fontes primárias de NO são as células epiteliais e os macrófagos.⁸⁹ A expressão de iNOS na resposta alérgica é observada sob o estímulo de várias citocinas do tipo Th2, como a IL-4 e a IL-13, atuando pela via do STAT 6.^{90,91}

Níveis elevados de NO participam na inflamação das vias aéreas, na produção de radicais livres, na hiper-reatividade brônquica, na hipersecreção de muco, no aumento da permeabilidade vascular, na redução do batimento ciliar e nas lesões teciduais.⁸⁰

Há dois diferentes métodos para se medir a concentração nasal de NO: a FeNO nasal, obtida pela expiração nasal, e uma segunda quando a medida é obtida por fluxos transnasais em série, denominada nNO.⁹¹ As medidas de óxido nNO são procedimentos não invasivos que podem ser facilmente aplicados na faixa pediátrica. O método de preferência é a quimioluminescência, podendo ser aplicado para crianças maiores de quatro anos de idade e em adultos que possam colaborar mantendo o fechamento do palato.⁹² Este método utiliza o ar exalado pelo nariz contra resistência, usando apneia, enquanto o método de análise eletroquímica emprega respiração corrente. Entre os dois métodos, a análise eletroquímica é menos estudada e com menor grau de reprodutibilidade.⁹³

As vias aéreas superiores compreendem um sistema complexo de cavidades comunicantes (cavidade nasal, seios paranasais, ouvido médio e nasofaringe) e cada uma dessas áreas pode contribuir com o NO medido.⁹⁴ A origem primária da produção de NO intrínseco nas vias aéreas, são as cavidades paranasais.⁹⁵ O edema da mucosa nasal pode levar à oclusão do óstio sinusal, sem distribuição de NO para a cavidade nasal, o que pode explicar a ausência de NO expirado em casos graves de obstrução do óstio.⁹⁶ Portanto, a gravidade da inflamação da mucosa nasal não se correlaciona com níveis detectáveis de nNO. Por outro lado, os níveis de nNO tendem a diminuir após tratamento.⁹⁷ É importante enfatizar que o nNO não é uma determinação incluída na rotina prática devido a resultados heterogêneos e a uma falta de consenso a respeito da melhor técnica a ser utilizada. Uma exceção pode ser feita nos casos de discinesia ciliar primária, onde os níveis de nNO são 90 a 98% inferiores aos pacientes controle.⁹⁵ Na fibrose cística e na discinesia ciliar primária há redução na síntese de NO com consequente alteração na depuração mucociliar.⁹⁸

De modo geral, a interpretação dos níveis de nNO deve ser feita em conjunto com achados clínicos e outros testes diagnósticos.

4.1.10. Microbioma

Microbioma se refere ao conjunto de material genético de microrganismos que ocupam um determinado sistema. Alterações no microbioma de seres humanos têm sido



implicadas na fisiopatologia de diversas condições imunomediadas⁹⁹ e consideradas um dos fatores envolvidos na teoria da barreira epitelial.¹⁰⁰ Essa teoria postula que doenças imunomediadas decorrem da inflamação epitelial persistente (epitelite) provocada por diversas substâncias que danificam a barreira epitelial, e por suscetibilidade genética.¹⁰¹ Uma barreira danificada promove mudanças e perda da biodiversidade que geram instabilidade e disfunção do microbioma, com predomínio de um ou poucos microrganismos, o que chamamos de disbiose. Esta, por sua vez, pode prejudicar a homeostase, promovendo uma desregulação do sistema imunológico.¹⁰⁰⁻¹⁰² A complexa interação entre o microbioma humano e o sistema imune inato e adaptativo foge do escopo desse texto.

A relação entre o microbioma e a RA pode ser abordada a partir de dois aspectos principais: a exposição ambiental e a composição de barreiras epiteliais.

Desde a publicação da hipótese da higiene em 1989,¹⁰³ muitas evidências de que a exposição à diversidade microbiana exerce um efeito protetor no desenvolvimento de alergia respiratória se acumularam.^{20,104} A inter-relação entre diversidade/composição microbianas e sistema imunitário, e entre diversos órgãos, apontando o papel da disbiose na promoção de um ambiente pró-inflamatório, assim como interferência da inflamação na constituição microbiana, tem sido bastante explorada nas últimas décadas.¹⁰⁵

O microbioma ambiental inclui os microrganismos e seus metabólitos com os quais entramos em contato no ambiente. Durante o primeiro ano de vida, a interação entre o sistema imunológico e o microbioma ambiental influenciam a composição do microbioma humano e direcionam a resposta imunológica no sentido da tolerância. Com o passar do tempo, o microbioma ambiental passa a ser fonte de estímulo imunológico e de infecção.¹⁰⁶

Em 2003, se identificou que as crianças da Carélia finlandesa apresentavam muito mais sintomas de alergia e níveis bem mais elevados de IgE do que as da Carélia russa. A Carélia é uma região do norte da Europa dividida entre a Finlândia e a Rússia, que apresentam as mesmas condições climáticas, ancestralidade semelhante, mas um grande contraste socio-econômico, sendo o lado russo predominantemente rural. Dez anos depois, novo estudo com essas populações identificou manutenção da disparidade na prevalência de doenças alérgicas, assim como diferenças significativas no microbioma de pele e nasal entre elas, com maior diversidade microbiana, sendo o gênero *Acinetobacter* mais abundante e diverso, na população do lado russo. O que os autores sugerem é que a exposição precoce ao microbioma ambiental pode estar biologicamente relacionada ao desenvolvimento de manifestações alérgicas em idade precoce.¹⁰⁷

No entanto, ficou claro ao longo dos anos que a exposição microbiana isoladamente não define o desenvolvimento de alergia ou não, o que não causa estranheza em se tratando de uma condição clínica multifatorial. Resultados obtidos por Sun e colaboradores em análise da poeira doméstica sugerem que metabólitos e produtos químicos intradomiciliares são melhores indicadores de alergia respiratória do que o microbioma intradomiciliar.¹⁰⁸

Em relação à composição do microbioma de barreiras epiteliais, muitos estudos exploraram a diversidade da composição do microbioma intestinal entre pessoas

saudáveis e com diferentes manifestações de alergia respiratória.

Há fatores considerados cruciais no desenvolvimento do microbioma intestinal: tipo de parto; tipo de aleitamento; idade gestacional; microbiota materna vaginal, cutânea e intestinal; estilo de vida materno (particularmente tipo de alimentação); uso de antibióticos; exposição ambiental a poluentes, animais e outros.¹⁰⁹ Componentes alimentares são capazes de interferir na resposta imunológica e na composição do microbioma intestinal. Significativo risco de doenças alérgicas decorre de uma alimentação rica em calorias, proteínas e gordura animal, ácidos graxos saturados e de cadeia média, açúcar simples e alimentos processados, e pobre em fibras, ferro, zinco e vitaminas A, D e E.¹¹⁰

O termo “eixo intestino-órgãos” aponta para a complexa relação entre o microbioma intestinal e o desenvolvimento e funcionamento do sistema imunológico na pele, trato respiratório e sistema nervoso central.¹⁰⁹

Redução da diversidade de microrganismos e redução na presença de bactérias do gênero *Firmicutes* (produtoras de butirato, um reconhecido regulador da integridade da barreira epitelial com ações no sistema imunológico, como promoção da diferenciação de macrófagos e desenvolvimento de células T regulatórias) foram relatadas em diversas publicações envolvendo doenças alérgicas em crianças e adultos.^{109,111} Menor diversidade do microbioma intestinal em lactentes foi associada a maior risco de sensibilização alérgica, rinite alérgica e eosinofilia periférica na idade escolar.¹¹²

Em adultos com RA foi demonstrada reduzida diversidade α no microbioma intestinal, caracterizada por aumento do filo *Bacteroidetes* e dos gêneros *Escherichia-Shigella*, *Prevotella* e *Parabacteroides*,^{113,114} bem como redução de *Firmicutes*, *Oxalobacter* e *Clostridioides*.¹¹⁴

Um estudo do microbioma intestinal em indivíduos com rinite alérgica revelou que bactérias da família *Coriobacteriaceae* tinham um efeito protetor, enquanto aquelas da família *Victivallaceae* foram identificadas como fator de risco para rinite alérgica.¹¹⁵

Mais adiante, pesquisas procuraram identificar diferenças da composição microbiana da mucosa nasal entre indivíduos saudáveis, com rinite, rinosinusite crônica sem ou com polipose, com ou sem asma.¹⁰⁵ Importante salientar que o local de coleta do material, de cavidade nasal anterior, meato médio ou inferior pode interferir no perfil de microrganismos identificados em diferentes estudos. Não foram encontradas diferenças significativas quanto à diversidade microbiana entre pacientes com RA e controles saudáveis, mas sim algumas diferenças quanto à sua composição.^{116,117}

Em condições normais, o microbioma da nasofaringe é composto principalmente por *Proteobacteria* (*Moraxella* spp. e *Haemophilus* spp.), *Firmicutes* (*Staphylococcus* e *Dolosigranulum* spp.), e *Actinobacteria* (*Corynebacterium* spp.).^{116,118} Identificou-se que *Propionibacterium acnes* é uma bactéria importante na mucosa nasal saudável.¹¹⁹

Indivíduos com RA apresentaram mais frequentemente na mucosa nasal bactérias do gênero *Spirochaetae*, assim como maior quantidade de *Pseudomonas* e *Peptostreptococcaceae* e menor quantidade de *Lactobacillus*, segundo Gan e colaboradores.¹²⁰ Por outro lado, Yuan e colaboradores identificaram em pessoas com RA maior abundância de *Actinobacteria*, *Staphylococcus*, *Prevotella* e *Klebsiella*,



e menor de *Pelomonas*, em comparação com controles saudáveis.¹¹⁶ Não se identificou diferenças significativas de composição microbiana nasal em pacientes com rinite em relação aos pacientes com rinoconjuntivite alérgica.¹¹⁷

Staphylococcus, particularmente *S. aureus*, colonizam mais frequentemente indivíduos com RA do que controles (44% versus 20%) e estão relacionados a escores clínicos mais elevados em pacientes com rinite.^{116,121}

Inflamação e infecção persistentes caracterizam a rinossinusite crônica, sendo a presença de *S. aureus* particularmente importante.¹⁰⁵ Foi relatado que nenhum tipo de bactéria parece estar relacionado especificamente à rinossinusite crônica, mas sim mudanças em sua composição com alterações funcionais na comunidade microbiana.¹²² No entanto, Huntley e colaboradores verificaram que *Citrobacter* foi encontrado apenas em pacientes com rinossinusite crônica com polipose e não em controles saudáveis ou pacientes com rinossinusite sem polipose. *S. aureus* foi encontrado com mais frequência em indivíduos com rinossinusite crônica com polipose e eosinofilia.¹²³

Não se identificou diferenças na diversidade microbiana entre pacientes com rinite alérgica e com rinossinusite sem polipose, mas sim diferenças na composição, com maior abundância de *Pseudomonas* e *Peptostreptococcaceae*, e menor abundância de *Lactobacillus* na rinite alérgica, e maior abundância de *Haemophilus* e menor de *Moraxella* na rinossinusite crônica sem polipose.¹²⁰

Estudo com análise do microbioma nasal de controles saudáveis, pacientes com rinite, rinossinusite com e sem polipose evidenciou menor diversidade α nos pacientes com rinossinusite crônica sem polipose do que nos demais grupos, além de maior abundância de bactérias anaeróbias.¹²⁴

Exposição involuntária à fumaça de cigarro foi identificada como um fator capaz de promover a disbiose nasal.¹²⁵

Infecções respiratórias virais por influenza A, rinovírus A e C, adenovírus e vírus sincicial respiratório promovem alterações no microbioma nasal como proliferação de *S. pneumoniae*. Por outro lado, o predomínio de algumas bactérias no microbioma nasal, aumenta a suscetibilidade para alguns vírus, como o predomínio de hemófilos em relação ao rinovírus A e *Moraxella sp.* em relação ao rinovírus C.¹²⁶

Disbiose na mucosa da concha nasal inferior, com aumento de *S. aureus* e diminuição de *Propionibacterium acnes* foi relacionada a valores mais elevados de IgE em indivíduos adultos com RA.¹²⁷

Em indivíduos com rinite e sibilância, foi identificado aumento de *Proteobacteria* e *Firmicutes*, com redução de *Corynebacteriaceae*.¹²⁸

Pacientes com RA ou asma, com ou sem RA, apresentaram redução da diversidade β (número de grupos taxonômicos e abundância relativa de cada grupo) do microbioma bacteriano nasal em relação a controles saudáveis, mas com maior influência na diversidade em pacientes com asma, com ou sem rinite. Em relação a filos e gêneros de bactérias (diversidade β ou medida de similaridade entre duas comunidades de microrganismos), a composição se mostrou semelhante em controles saudáveis, pessoas com rinite e pessoas com asma sem e com rinite, sendo mais prevalentes, em ordem decrescente, *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* e *Actinobacteria*. *Firmicutes* esteve mais abundante em pacientes com rinite alérgica e menos abundante em pacientes com asma (com e sem

rinite). Diferenças mais relevantes em relação a gênero e espécies foram detectadas entre os controles saudáveis e os pacientes com alergia respiratória e menos relevantes entre os pacientes com rinite e asma (com ou sem rinite). Não se identificou diferenças significativas na distribuição taxonômica de pacientes com asma sem e com rinite. De modo semelhante, não se identificou diferenças significativas na diversidade α entre pacientes com asma controlada, parcialmente ou não controlada. No entanto, a diversidade β claramente separa dois grupos: asma não controlada e asma controlada/parcialmente controlada (ambas com ou sem rinite). Pacientes com asma não controlada apresentaram maior proporção de *Cyanobacteria* e menor proporção de *Firmicutes*.¹²⁹

Outro dado relevante é que a composição do microbioma nasal em crianças com RA difere daquela de pacientes adultos. A composição do microbioma se modifica ao longo do tempo e o perfil do início da vida se relaciona à estabilidade e padrões de mudanças ao longo da vida.¹²⁹ A diversidade do microbioma nasal aumenta ao longo do tempo em indivíduos normais, enquanto tende a se reduzir em crianças com rinite, com ou sem sibilância.¹²⁸

Estudos sobre microbioma nasal na população pediátrica são poucos e revelam que os gêneros *Acinetobacter*, *Corynebacterium*, *Dolosigranulum*, *Haemophilus*, *Moraxella*, *Staphylococcus* e *Streptococcus* são dominantes em qualquer faixa etária pediátrica. *Acinetobacter* e *Pseudomonas* são mais abundantes na cavidade nasal, enquanto *Streptococcus* e *Moraxella* foram predominantes na hipofaringe de crianças com rinite alérgica. Abundância de *Staphylococcus spp.* foi descrita na cavidade nasal anterior e na hipofaringe de crianças e adolescentes com rinite alérgica, exposição ao cigarro e rinoconjuntivite.¹³⁰

Estudos que correlacionaram a composição microbiana epitelial e análise metabólica em sangue à procura de biomarcadores para a RA demonstraram haver correlação entre o microbioma e o metabolismo em modelos animais¹²⁹ e humano.¹¹⁶ Ma e colaboradores identificaram as vias da porfirina, do ácido aracdônico e da purina como as mais comumente alteradas na RA.¹³¹ Por outro lado, segundo Yuan e colaboradores, as vias metabólicas mais frequentemente alteradas em pessoas com RA foram as vias do ácido linoleico, do ácido aracdônico e da cafeína.¹¹⁶ Ainda não há, portanto, recomendação de consenso de biomarcadores que possam ser aplicados na prática clínica.

Apesar do crescente número de publicações sobre o tema, ainda há divergências relevantes entre os estudos sobre a relação entre diversidade/composição do microbioma e doenças de natureza alérgica, particularmente RA. Muito ainda resta a conhecer. Há resultados conflitantes, pobreza de dados sobre a população pediátrica, sobre a composição de vírus e fungos, ou a interferência do tratamento com medicamentos ou imunoterapia alérgeno-específica.

4.1.11. Vias aéreas unificadas

Desde o início do século XX se reconhece que rinite alérgica, asma e rinossinusite frequentemente ocorrem como comorbidades. A partir do fim do século XX e início do século XXI, se acumularam evidências que estas doenças seriam manifestações relacionadas a um processo inflamatório ocorrendo em uma via aérea contínua, dando



origem à hipótese da via aérea integrada, ou doença aérea unida, síndrome inflamatória respiratória crônica ou rinosinobronquite.^{132,133}

O conceito de via aérea unida ou unificada engloba o nariz, ouvido médio, seios paranasais, brônquios e pulmões.¹³⁴

Há evidências epidemiológicas, fisiopatológicas e clínicas de que a inflamação é um processo central nesse conceito de via aérea unificada (VAU) que estão relacionadas do ponto de vista anatômico, histológico e imunológico, funcionando como uma unidade morfológica e funcional.^{33,135,136}

Entre 20% e 40% dos pacientes com diagnóstico de RA apresentam asma, por outro lado, mais de 80% dos indivíduos com diagnóstico de asma têm sintomas de RA.^{132,133,136-138} Rinossinusite crônica com polipose está associada à asma, particularmente em indivíduos com doença respiratória exacerbada pelo ácido acetil salicílico.¹³⁹ A prevalência de asma em pacientes com rinite eosinofílica não alérgica, doença respiratória exacerbada pela aspirina, rinossinusite alérgica fúngica, rinossinusite crônica com pólipos e doença atópica do compartimento central é descrita, respectivamente em 23,8%, 100%, 19% a 73%, 20% a 60% e 9,8% a 17,1% dos casos.¹⁴⁰

A rinossinusite crônica pediátrica está relacionada à doença da adenoide e à asma, bem como fibrose cística e discinesia ciliar primária.¹⁴¹

Além disso, RA e rinite não alérgica são fatores de risco para desenvolver asma ou persistência de asma.¹⁴²

O revestimento epitelial das vias aéreas superiores (VAS) e inferiores (VAI) possuem características em comum (epitélio ciliado pseudoestratificado, membrana basal, lâmina própria, células caliciformes) e algumas diferenças, como a rica vascularização nas vias aéreas superiores e a presença de musculatura lisa nas vias aéreas inferiores.¹³⁶

A VAU apresenta um fenótipo alérgico e um não alérgico. A maioria das crianças e aproximadamente 50% dos adultos apresentam o fenótipo alérgico, com inflamação do tipo T2, produzida a partir de alterações da barreira epitelial, células linfóides inatas e IgE específica para aeroalérgenos. A fisiopatologia envolvida no fenótipo não alérgico é menos conhecida.^{20,136}

Os mecanismos propostos para explicar a interação entre doenças de VAS e de VAI são alteração dos padrões ventilatórios e ação de mediadores inflamatórios à distância. A disfunção do nariz causa respiração oral e pobre condicionamento do ar que chega às VAI aumentando o risco de asma.^{136,143} A absorção sistêmica de mediadores inflamatórios produzidos nas VAS e VAI promove resposta inflamatória a distância em outros pontos do trato respiratório. Não há evidências satisfatórias sobre aspiração de conteúdo nasal e mecanismos de reflexo nasobrônquico, apesar do reconhecido estímulo de receptores nasofaríngeos como causa de tosse.^{20,143}

Em relação às evidências clínicas, está demonstrado que o tratamento da RA produz redução de sintomas, exacerbações e internações por asma.^{134,144,145} Assim como há evidências de que o tratamento de rinite eosinofílica não alérgica, doença respiratória exacerbada pela aspirina, rinossinusite alérgica fúngica, rinossinusite crônica com pólipos e doença atópica do compartimento central também promove melhora clínica e objetiva (espirometria) da asma.¹⁴⁰

Estudos sobre a fisiopatologia da inflamação da VAU ainda são necessários e podem levar à descoberta de biomarcadores e novos tratamentos. Leucotrieno E4 é um biomarcador promissor. A relação entre as doenças da VAU e o microbioma e suas alterações é um campo ainda inexplorado.¹⁴⁶

5. Rinite alérgica

5.1. Epidemiologia da rinite alérgica no Brasil

Os estudos populacionais são fundamentais para o conhecimento da dimensão de uma doença em uma determinada população. Todavia, no Brasil eles são escassos. O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) iniciado nos anos 1990, permitiu obter-se dados iniciais sobre a prevalência de rinite, entre crianças e adolescentes nas mais diferentes localidades de mundo, assim como avaliar o seu crescimento ou não com o passar dos anos.^{147,148}

Nos anos 2010, o ISAAC foi descontinuado e substituído em 2012 pelo *Global Asthma Network* (GAN) que utiliza protocolo e instrumento de avaliação semelhantes aos do ISAAC, o que tem possibilitado comparações entre os dois estudos, além de ter uma versão para adultos.¹⁴⁹ Outro ponto importante a comentar diz respeito ao modo como os pacientes são pesquisados: sintomas, diagnóstico prévio por médico, exame físico entre outros.

5.1.1. Adultos

Os estudos epidemiológicos em adultos são escassos e na maioria das vezes limitados a pequenos grupos populacionais. Em 2010, o *Allergies in Latin America* (AILA) avaliou de modo inédito a prevalência e a carga de sintomas de rinite alérgica entre indivíduos maiores de 4 anos de idade, residentes em oito países da América Latina, por entrevista telefônica. A prevalência média de rinite alérgica foi 7%, sendo maior entre os adultos.¹⁵⁰

O estudo GAN foi realizado em 17 países (Europa, América Latina) e a prevalência de *hay fever* foi 14,4% entre pais de crianças e adolescentes que participaram do estudo.¹⁵¹ No Brasil, o mesmo estudo foi realizado em único centro na cidade de Uruguaiana, Rio Grande do Sul, e a prevalência de rinite alérgica observada foi 31,7% entre pais de adolescentes, pouco mais elevada do que a observada entre seus filhos (28,0%)¹⁵² e muito superior à obtida pelo estudo anterior.



O emprego de diferentes definições para identificar os “casos” (história clínica, diagnóstico médico, consumo de medicamentos entre outros) pode ser uma das razões para as diferenças observadas. Estudo realizado em amostra representativa de adultos moradores na cidade de São Paulo, revelou ser a prevalência de rinite alérgica (história clínica e comprovação alérgica) 25,2%.¹⁵³

5.1.2. Em crianças e adolescentes

Após a consagração do ISAAC e a obtenção de dados mais robustos, muitos pesquisadores o utilizaram para determinar a prevalência de asma e doenças alérgicas em várias localidades do país. Dados iniciais no Brasil apontaram ser a prevalência de rinite alérgica 12,8% e 18,0% para crianças (6-7 anos) e adolescentes (13-14 anos), respectivamente.¹⁵⁴

Em reavaliações subsequentes, sobretudo entre os adolescentes e nas mesmas localidades, documentou-se variações nas taxas observadas com tendência geral de elevação na maioria das cidades, permanecendo a prevalência média de rinoconjuntivite em 16,2%.^{155,156} Em Brasília, o estudo ISAAC realizado com intervalo de 6 anos mostrou variar a prevalência de rinite alérgica de 12,2% para 20%.¹⁵⁷ Já, em Santo Ângelo, interior do Rio Grande do Sul, no período de sete anos de seguimento houve redução nas taxas de rinoconjuntivite de 48,9% para 38,8% na população geral e com índices mais elevados entre os adultos.¹⁵⁸

Os estudos em lactentes são escassos. Nos primeiros anos de vida o diagnóstico de rinite alérgica não é tarefa fácil uma vez que infecções virais de vias aéreas superiores, na maioria das vezes caracterizadas por espirros, coriza e obstrução nasal, são frequentes. Adicionando perguntas ao questionário do Estudo Internacional de Sibilância no Lactente (EISL) Chong Neto e colaboradores documentaram, entre lactentes no primeiro ano de vida, ser a prevalência de sintomas nasais (um episódio de espirros, coriza ou

obstrução nasal) sem estar resfriado 48,3% entre os lactentes por eles avaliados.¹⁵⁹ Por outro lado, em coorte de nascimento, as taxas de prevalência de rinite crônica e de rinoconjuntivite entre as crianças avaliadas aos seis anos de idade foram 36,9% e 23,5%,¹⁶⁰ respectivamente, e semelhantes aos dados obtidos pelo ISAAC no Brasil.

5.2. Variações geográficas e efeitos do clima na prevalência da RA

Os impactos das mudanças climáticas sobre os alérgenos e as doenças alérgicas são complexos, e os efeitos multifatoriais dos poluentes atmosféricos sobre a saúde dependem de uma ampla gama de fatores exógenos e endógenos, incluindo as características físicas e químicas dos poluentes e a condição anatômica ou fisiológica dos indivíduos, como padrões respiratórios ou nível de atividade.^{161,162}

Componentes da poluição atmosférica podem interagir com alérgenos transportados pelo ar e aumentar o risco de sensibilização atópica, duração da estação polínica e de exacerbação de sintomas em indivíduos sensibilizados, como tem sido observado em relação aos polens.¹⁶¹⁻¹⁶⁴

Mudanças globais ou regionais na temperatura, umidade, poluição do ar ou outras condições ambientais podem modificar o crescimento, a sobrevivência e a produção de alérgenos dos ácaros da poeira domiciliar (APD) e fungos naturais.¹⁶⁴ Consequentemente, a sensibilização a APD e fungos aumentou em algumas regiões do mundo, especialmente nas áreas subtropicais e tropicais.^{165,166} Os efeitos sinérgicos entre o calor extremo e os aeroalérgenos intensificam o efeito tóxico dos poluentes atmosféricos, o que por sua vez aumenta a alergenicidade dos aeroalérgenos.¹⁶⁶

Segundo os dados internacionais do ISAAC, a prevalência de rinite alérgica foi mais acentuada em centros localizados próximos à linha do Equador.^{148,167}

6. Fatores de risco e protetores para Rinite Alérgica

6.1. Genética

A semelhança entre os fenótipos das doenças atópicas indica que fatores biológicos e etiológicos se sobrepõem entre essas condições. Variantes de risco genético comuns que afetam muitas doenças atópicas demonstram que elas apresentam características patogênicas comuns, fornecendo informações para o desenvolvimento de novos tratamentos.¹⁶⁸

Assim como em outras doenças alérgicas, estudos com gêmeos oferecem evidências da herança genética na RA. A taxa de concordância para gêmeos idênticos é de 45% a 60%, superior à de gêmeos fraternos, onde não passa de 25%. A herança calculada para RA está estimada entre 33%

e 91%. Muitos genes estão envolvidos em diversas doenças relacionadas ao sistema imunológico, incluindo distúrbios alérgicos e autoimunes.¹⁶⁸

O gene BCAP no cromossomo 10q24.1 e o gene MRPL4 no cromossomo 19p13.2 foram associados à RA e atopia em um estudo de associação genômica ampla.¹⁶⁹ Ligações dentro de regiões conhecidas, como loci HLA-DQ e NPSR1, também foram replicadas. Os polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) no gene TNF- α também são conhecidos como um fator de alto risco para RA.^{170,171}

6.2. Interações gene-ambiente e efeitos epigenéticos

Existem evidências de que alterações nas funções genéticas sem mudanças nas sequências de DNA são importantes na fisiopatologia de doenças crônicas,



incluindo as alergias. Muitos estudos elucidaram o papel da epigenética na patogênese da RA, mostrando que muitas modificações na metilação do DNA e na acetilação de histonas podem ocorrer em resposta a alérgenos.^{172,173} Na RA, foi recentemente observado que a gravidade das respostas alérgicas pode ser prevista pelo nível de metilação do DNA no gene SLFN12 quando exposto ao pólen de gramíneas. Foi demonstrado que a modificação das histonas e as alterações no nível do miRNA são diferentes no gene candidato em pacientes com RA.¹⁷⁴

Estudos realizados em pacientes com RA e células do sistema imunológico isoladas de pacientes com RA mostraram que a histona desacetilase (HDAC) está aumentada nas células do sistema imunológico e que a inibição da HDAC pode ajudar a melhorar a RA. Um estudo de pacientes com RA mostrou que o HDAC1 é regulado positivamente nas células epiteliais nasais em comparação com controles saudáveis.¹⁷⁵ A IL-4 pode aumentar a expressão de HDAC1, produzindo disfunção da barreira epitelial nasal. Inibidores de HDAC1, como tricostatina A e butirato de sódio, podem inibir a disfunção epitelial nasal em camundongos.¹⁷⁶ Muitos estudos relataram que a expressão do canal 1 de potássio relacionado ao TWIK (TREK-1) é regulada negativamente em pacientes com RA. A expressão de TREK1 é regulada positivamente e HDAC1 é regulada negativamente na mucosa nasal pela imunoterapia específica para alérgenos.¹⁷⁵ Assim, o aumento da expressão de HDAC nas células epiteliais nasais pode reduzir a expressão de TREK1, produzindo efeitos inibitórios na RA. A inibição de HDAC1 promove IL-10 e Foxp3, e bloqueia a ativação excessiva de células imunológicas. Os inibidores de HDAC podem diminuir a expressão do TNF- α . Estes resultados indicam que um aumento na atividade de HDAC pode contribuir para a patogênese da RA, aumentando as citocinas pró-inflamatórias e diminuindo as citocinas anti-inflamatórias.¹⁷⁷

Um outro estudo demonstrou ainda a correlação entre alterações na expressão de miRNA, particularmente com a diminuição da expressão de miR-21 e miR-126 em leucócitos mononucleares neonatais, e o desenvolvimento de RA.^{178,179} Na RA infantil, os níveis de miR-181a podem ser um preditor da gravidade da doença.¹⁸⁰ Alterações de miRNAs em pacientes com RA incluem regulação positiva de miR-498, miR-187, miR-874, miR-143 e miR-886-3p e regulação negativa de miR-18a, miR-126, let-7e, miR-155 e miR-224.¹⁸⁰ Outros também mostraram que miR-221 e miR-142-3p altamente expressos na mucosa nasal podem ser biomarcadores para RA, promovendo e reforçando a desgranulação de mastócitos, respectivamente.^{181,182}

6.3. Fatores de risco

6.3.1. Alérgenos inalantes - exposição intrauterina e infância precoce

Embora a predisposição à RA seja predominantemente genética, as influências ambientais desempenham um papel importante no seu início e na sua persistência. Dado que os fatores genéticos não podem ser modificados, é necessária uma avaliação detalhada das influências ambientais para identificar os fatores de risco modificáveis mais relevantes.

Não é possível explicar o aumento da incidência e prevalência das alergias ao longo de várias décadas apenas por alterações na base genética, o que torna evidente a contribuição de fatores modificadores de caráter ambiental, que ganharam ainda mais respaldo em observações epidemiológicas.^{182,183}

Determinantes ambientais, como exposição aos alérgenos, poluição atmosférica, alterações climáticas, ozônio, tabagismo, infecções virais e substâncias tóxicas ambientais, podem estar na origem de grande parte do aumento da prevalência de RA. Além disso, alterações epigenéticas específicas causadas pela exposição ambiental podem contribuir para a homeostase celular e para o desenvolvimento de doenças alérgicas.²⁰ Muitos pesquisadores direcionam seus estudos para entender melhor o papel da exposição aos aeroalérgenos como fator de risco para desenvolvimento de RA.

A sensibilização alérgica geralmente se desenvolve durante a infância como resultado da interação entre determinantes genéticos e exposições ambientais, que podem ser tanto inibitórias quanto promotoras. Acredita-se que a exposição ambiental a alérgenos desempenhe um papel importante no desenvolvimento da sensibilização, mas o nível de exposição não está necessariamente relacionado ao risco de sensibilização. É possível que certos efeitos adjuvantes sejam necessários para que a exposição leve promova sensibilização.

Estudos anteriores mostraram resultados ambíguos que podem refletir a importância do momento e quantidade de exposição a alérgenos durante a infância ou a necessidade de efeitos adjuvantes relacionados ao exposto.^{184,185}

Os primeiros anos de vida foram identificados como um período crítico para a exposição ambiental intra e extradomiciliar associada às alergias infantis.¹⁸⁶ Embora evidências crescentes demonstrem um papel importante da exposição pós-natal precoce a ambientes intradomiciliares no desenvolvimento de alergia respiratória, pouca informação tem sido obtida sobre a exposição pré-concepcional ou pré-natal. Evidências disponíveis limitadas exploraram associações entre a fumaça de tabaco em ambientes fechados, móveis novos e decorações, mofo ou umidade e animais de estimação (cães) na gravidez e o desenvolvimento de rinite na infância.¹⁸⁷

Estudo de coorte retrospectivo envolvendo 8.689 crianças em idade pré-escolar realizado na China durante 2019-2020 analisou exposições ambientais domiciliares durante um ano antes da concepção, na gravidez, no primeiro ano de vida e no ano anterior à pesquisa. Os autores concluíram que a exposição à poluição intradomiciliar representada pela fumaça do cigarro e reformas, bem como aos alérgenos associados à umidade, animais de estimação peludos e pólen durante todas as janelas de tempo avaliadas, especialmente antes do nascimento, foram significativamente associadas com um risco aumentado de RA na infância.¹⁸⁷

6.3.1.1. Ácaros

A maioria dos estudos não conseguiu demonstrar uma associação entre a exposição precoce a ácaros e o desenvolvimento de RA. Ainda existem dados discrepantes, em que estudos mostram que a exposição precoce ao ácaro da poeira doméstica é um fator de proteção para RA,¹⁸⁸



enquanto outros propõem a exposição aos ácaros como fator de risco para RA.¹⁸⁹ Os estudos sobre a exposição precoce aos ácaros e o desenvolvimento da RA são conflitantes e pesquisas adicionais são necessárias.

6.3.1.2. Polens

A exposição ao pólen é um fator ambiental que reconhecidamente influencia as doenças alérgicas. Estudo sobre RA sazonal (RAS) combinou o uso de metilação de DNA e matrizes de expressão gênica. Os padrões de metilação observados em células T CD4⁺ isoladas e cultivadas in vitro (mas não nos perfis de expressão de mRNA) tornaram possível distinguir claramente entre as amostras obtidas de pacientes com RAS e controles.¹⁹⁰ Uma característica adicional interessante do estudo foi que as amostras foram coletadas de cada participante dentro e fora da estação do pólen e, portanto, também a influência ambiental na metilação do DNA foi investigada diretamente. Além disso, descobriu-se que os perfis de metilação estavam significativamente associados à gravidade da doença durante a estação polínica.¹⁹⁰

6.3.1.3. Pelos de animais

Há inconsistência nos dados relacionados à manutenção de animais de estimação com pelos no ambiente intradomiciliar durante o período pós-natal em RA na infância. O cão, p. ex., já foi identificado previamente na literatura como ambos, fator de risco¹⁹¹ e de proteção¹⁹². Em uma coorte prospectiva de centro único na região da grande Copenhague, Dinamarca, os autores acompanharam 411 crianças e não encontraram associação entre a exposição a cães ou gatos durante o terceiro trimestre de gravidez ou no primeiro ano de vida e o desenvolvimento de sensibilização alérgica a cães ou gatos durante a infância. Da mesma forma não observaram associação entre os níveis de alérgenos de cães, gatos ou ácaros da poeira doméstica em amostras de poeira da cama coletadas em um ano e sensibilização alérgica a esses alérgenos durante a infância.¹⁸⁵

6.3.1.4. Fungos

A exposição ao mofo e à umidade intradomiciliares está associada à RA, e é um fator de risco ambiental para ela. Estudos descobriram que problemas auto-relatados com umidade ou mofo em edifícios onde as pessoas vivem ou trabalham estão associados a doenças respiratórias e/ou alérgicas.¹⁹³

Estudo sueco mostrou que a exposição à umidade/mofo durante a infância aumentou o risco de asma e rinite até os 16 anos de idade, particularmente para doenças sem sensibilização por IgE. A exposição precoce ao mofo ou à umidade pode estar particularmente associada à asma persistente até a adolescência.¹⁹⁴ Outro estudo anterior indicou um efeito mais forte da exposição a variáveis de mofo/umidade durante o início da vida comparado à exposição atual no desenvolvimento posterior de RA em crianças.¹⁹⁵

6.3.2. Poluição ambiental

Estudos epidemiológicos demonstram associação positiva entre poluição atmosférica e RA. Os mecanismos pelos quais a poluição do ar afeta a rinite são dependentes do tipo de poluente, do fenótipo de rinite estudado e, em particular, da sensibilização alérgica.¹⁹⁶

Revisão sistemática de estudos realizados na América Latina confirmou que a chance de uma pessoa exposta a poluentes atmosféricos ter RA é 43% maior do que a de uma pessoa não exposta.¹⁹⁷

A área geográfica e o nível socioeconômico foram identificados como potenciais modificadores dessa associação, tendo sido significativos os efeitos dos poluentes atmosféricos nos países em desenvolvimento.¹⁹⁸

A exposição prolongada a material particulado (MP) com diâmetro é de até 10 µm (MP₁₀) e a MP_{2,5} (até 2,5 µm de diâmetro) está associada a aumento na prevalência de RA em 14% a 25% e de 6% a 9% para dióxido de nitrogênio (NO₂).¹⁹⁹ O aumento de 10 µg/m³ nas concentrações de PM_{2,5}, PM₁₀, NO₂ e dióxido de enxofre (SO₂) foi associado a aumentos no atendimento ambulatorial de pacientes com RA de 1, 24%, 0,79%, 3,05% e 5,01%, respectivamente. Associações mais fortes foram observadas entre homens do que entre mulheres, bem como em adultos jovens (18 a 44 anos).²⁰⁰

As exposições de curto prazo a PM_{2,5}, PM₁₀, SO₂, NO₂, ozônio (O₃) e monóxido de carbono (CO) também foram significativamente associadas a risco aumentado de consultas ambulatoriais por RA.²⁰¹ Resultados semelhantes também foram observados por outros autores.²⁰²

Existe importante relação entre a poluição atmosférica ambiental e os incêndios florestais com o desenvolvimento de rinosinusite crônica (RSC) em indivíduos saudáveis, assim como com o aumento da gravidade dos sintomas em pacientes com RSC.²⁰³

Artigo de revisão demonstrou que a exposição precoce à poluição atmosférica no período pré-natal e na primeira infância pode estar associada ao desenvolvimento de RA de longo prazo e que a exposição crônica à poluição do ar está associada ao risco de aumento de exacerbações e visitas hospitalares de emergência.²⁰⁴

Lu e col avaliaram os efeitos da exposição intrauterina e pós-natal precoce à poluição do ar externo em crianças com RA diagnosticada por médico (DMRA). Os autores demonstraram que o DMRA esteve associado à exposição intrauterina ao CO, em diferentes momentos da exposição. A exposição pós-natal precoce a PM_{2,5} e PM₁₀, e no primeiro ano de vida também foi associada ao desenvolvimento de DMRA.²⁰⁵

Irritantes e poluentes ambientais, domésticos e ocupacionais também estimulam a mucosa nasal a liberarem mediadores inflamatórios que aumentam a hiperreatividade nasal que se sobrepõe aos sintomas da rinite.²⁰⁶

A poluição interna causada pela queima de combustível para cozinhar (biomassa, madeira, gás liquefeito de petróleo), pela fumaça do tabaco, pela exposição a poluentes atmosféricos provenientes do tráfego e da queima de combustíveis fósseis, além de biopartículas, como os aeroalérgenos, são fatores que reconhecidamente causam doenças respiratórias. Outros componentes relevantes são os poluentes atmosféricos químicos, como gases, material particulado, formaldeído e compostos orgânicos voláteis (COV).^{206,207}



A exposição pré-natal à poluição intra-domiciliar, emitida por móveis novos ou redescorção, além de alérgenos relacionados à umidade pelo período de um ano antes da concepção e gravidez foi significativamente associada ao aumento da RA.¹⁸⁷

Os ambientes internos em casas, escolas, creches e ambientes de recreação social podem apresentar elevada concentração de material particulado proveniente das rodovias de veículos automotores.²⁰⁸

6.3.3. Fumaça de tabaco

A exposição à fumaça de cigarro supostamente aumenta a inflamação alérgica das vias aéreas. No entanto, alguns estudos mostraram associação controversa entre este achado patológico e a exposição atual à fumaça do cigarro.²⁰

Estudos observacionais sobre tabagismo e risco de *hay fever* (febre do feno) e asma mostraram resultados inconsistentes, uma vez que podem ser influenciados por confusão e causalidade reversa. Skaaby e colaboradores sugerem que fumar pode estar causalmente relacionado a maior risco de asma e menor de febre do feno.²⁰⁹

Sabe-se que a exposição materna ao tabaco durante a gravidez causa risco potencial à saúde das crianças. Zhou e colaboradores demonstraram que a exposição materna ao fumo durante a gravidez pode aumentar o risco de RA na prole.²¹⁰

Análise combinada de cinco coortes de nascimento europeias constatou que as crianças com exposição precoce elevada tinham maior probabilidade do que as crianças não expostas de ter asma transitória e rinoconjuntivite persistente.¹⁹⁴

Embora os dados pediátricos mostrem uma tendência para maior prevalência de rinite em associação a maiores níveis de exposição ao fumo passivo, os dados com adultos são menos consistentes. O mecanismo biológico exato para estas associações é provavelmente multifatorial, mas não parece ser impulsionado por uma reação alérgica mediada por IgE.^{211,212}

Os efeitos de novos produtos de tabaco, como cigarros eletrônicos (CE) e produtos de tabaco aquecido (HTP) sobre a RA e a asma não são bem conhecidos. O uso de CE e/ou HTP aumentou o risco de RA e asma em adolescentes coreanos.²¹³

Entre adolescentes suíços que combinaram o uso de CE e narguilé com cigarros convencionais, os sintomas respiratórios atuais, como rinite, dispneia e chiado no peito, foram mais comuns entre os fumantes frequentes (44%, 30%, 12%, respectivamente) do que entre os que nunca fumaram.²¹⁴

Estudo de coorte em pacientes atendidos em clínica de otorrinolaringologia com uso conhecido de CE, constatou como diagnóstico inflamatório mais comum a otite média crônica (17,4%) e RA (13,0%).²¹⁵

6.3.4. Fatores socioeconômicos

O papel dos fatores socioeconômicos no desenvolvimento de RA tem bases complexas. Incluem condições de habitação, qualidade do ar, abastecimento de água, educação e acesso aos cuidados de saúde.²⁰

Estudos recentes propuseram que a lavagem excessiva das mãos pode levar ao desenvolvimento de doenças alérgicas, reduzindo a integridade da barreira epitelial da pele. Wee e colegas demonstraram que entre adolescentes coreanos ter nível socioeconômico elevado, melhor escolaridade do pai e da mãe foram associados a uma pontuação de higiene relativamente alta, que se associou à presença de RA.²¹⁶

Estudo transversal analisou a associação entre o nível socioeconômico e febre do feno em adolescentes e observou que o nível de escolaridade dos pais foi um fator socioeconômico associado a risco aumentado de febre do feno, mas não a renda familiar.²¹⁷

Penaranda e colaboradores em estudo na Colômbia, verificaram que os fatores associados à RA em crianças/adolescentes foram história familiar de consumo de paracetamol e nível socioeconômico elevado.²¹⁸ Já Lee e colaboradores identificaram como fatores de risco entre adolescentes coreanos, ter bom nível socioeconômico e alto desempenho acadêmico.²¹⁹

Estudo de prevalência de RA em adolescentes brasileiros, como parte do *Global Asthma Network* (GAN), demonstrou que a menor escolaridade entre os pais/responsáveis foi um fator associado negativamente à ocorrência de RA.¹⁵²

Apesar de evidências disponíveis indicarem que o maior nível socioeconômico está associado ao aumento de risco de RA, os dados são conflitantes.

Nem todos os estudos demonstraram relação positiva de RA com maior socioeconômico. Estudo transversal realizado na Turquia, observou que condições de vida precárias e de renda estavam associadas a maior risco de RA.²²⁰

Estudo de coorte realizado por Grabenhenrich e colegas na Alemanha não encontrou relação entre o nível socioeconômico, o estilo de vida e o desenvolvimento de RA.²²¹

Por outro lado, Barreto e colaboradores em seu estudo constataram que nível educacional mais elevado, melhor nível socioeconômico, permitem ao paciente um melhor conhecimento e compreensão dos sintomas e da doença, melhores oportunidades de diagnóstico e principalmente acesso a um tratamento médico adequado.²²²

Tan e colaboradores constataram uma triste realidade, principalmente entre as populações mais carentes, pois 70% dos pacientes que adquiriram tratamento nasal em uma farmácia comunitária, autoadministraram sua RA com medicamentos vendidos sem receita médica. De todos os pacientes por eles analisados com sintomas de RA, apenas 44,3% tiveram diagnóstico médico, devido, principalmente, à dificuldade de acesso aos cuidados de saúde.²²³

6.4. Fatores protetores

6.4.1. Aleitamento materno

Apesar do aleitamento materno (AM) exclusivo reconhecidamente trazer numerosos benefícios para a saúde da criança, ainda não há consenso de que seja capaz de prevenir o desenvolvimento de RA.²²⁴

Alguns estudos de coorte prospectivos realizados entre 2016 e 2022 demonstraram que o AM mais prolongado (acima de 6 ou 12 meses) esteve associado a menor risco de desenvolver RA.²²⁵⁻²²⁷ No entanto, estudo de coorte de



base populacional, ao contrário, apontou para um maior risco de febre do feno associado ao AM,²²⁸ enquanto um outro estudo demonstrou apenas uma proteção para rinite recorrente.¹⁵²

Revisão sistemática de 2022 concluiu que o AM por pelo menos seis meses é capaz de proteger contra o desenvolvimento de rinite alérgica até os 18 anos de idade.²²⁹

Os mecanismos envolvidos não são exatamente conhecidos, porém sabe-se que o leite materno possui uma série de elementos que estimulam o sistema imune e que possui efeito benéfico na microbiota intestinal dos lactentes.²³⁰⁻²³²

É preciso ponderar que os estudos realizados e aqueles incluídos nas revisões sistemáticas são observacionais e é bem possível que, pela dificuldade em distinguir infecções virais de vias aéreas superiores de rinite alérgica em crianças de baixa idade, a prevenção de infecções promovida pelo aleitamento materno tenha sido confundida com prevenção de rinite.²⁰

O que é possível concluir até o momento é que o aleitamento materno exclusivo deve ser estimulado por conta de inúmeros efeitos benéficos para lactantes e lactentes e que, possivelmente, apresenta um efeito protetor para o desenvolvimento de RA.²⁰

6.4.2. Exposição a animais na infância

A associação entre exposição aos animais, sensibilização alérgica e presença de doenças alérgicas, como a rinite, é complexa e ainda não totalmente compreendida. Há evidências sólidas de que a sensibilização aos animais domésticos, particularmente cães e gatos, é fator de risco para o desenvolvimento de rinite alérgica e asma, e a exposição aos animais domésticos é reconhecida como importante gatilho para sintomas e exacerbações em pacientes sensibilizados.²³³ Estudos transversais têm encontrado associação positiva entre a exposição aos alérgenos de animais domésticos e a presença de sensibilização alérgica e/ou rinite em adultos, mas não em crianças.²³⁴ A idade da exposição aos animais domésticos parece ser determinante na direção de sua associação com o desenvolvimento de doenças alérgicas. Apesar de alguns resultados conflitantes, diversos estudos documentaram que a exposição precoce aos animais domésticos, nos primeiros anos de vida e antes do aparecimento de sintomas, pode auxiliar na prevenção do desenvolvimento de doenças alérgicas.^{235,236} Os mecanismos envolvidos nessa prevenção não são completamente conhecidos, com evidências de modificação da resposta Th2 com taxas elevadas de exposição aos alérgenos e modificação do balanço Th1/Th2 por produtos microbiológicos, como as endotoxinas, em linha com a teoria da higiene.²³³

6.4.3. Biodiversidade/Teoria da barreira/Hipótese da Higiene

Em 1989, David Strachan apresentou a “hipótese da higiene” para tentar explicar o aumento das doenças alérgicas que vinha ocorrendo e levantou a hipótese de que menor número de infecções causariam uma mudança em direção às respostas alérgicas. A exposição microbiana recorrente iniciaria uma resposta Th1 ao invés de uma

resposta imune mediada por Th2 associada a níveis elevados de interleucina IL-4 e IL-5 e eosinofilia.¹⁰²

Posteriormente veio a “teoria da biodiversidade” que postula que a redução da biodiversidade ambiental, resultante da diminuição da diversidade da microbiota ambiental e humana, aumentaria o risco de condições alérgicas, autoimunes e outras condições inflamatórias, imunológicas e metabólicas.²³⁷

A hipótese da microbiota considera que o equilíbrio da microbiota intestinal (eubiose) com biodiversidade adequada torna-se um fator central de adaptação epigenética e previne o desenvolvimento de alergias e permite resiliência a mudanças decorrentes de desafios ambientais.^{113,162}

A adaptação à vida moderna, caracterizada por crescimento populacional acentuado e desordenado; aumento da urbanização, industrialização e poluição ambiental; aumento do uso de monoculturas, agrotóxicos e antimicrobianos; aumento do consumo de dietas processadas, densas em energia, pobres em nutrientes e menos diversificadas; e a diminuição da atividade física, podem resultar em desregulação substancial da microbiota ambiental e humana em muitos países, potencialmente explicando (pelo menos parcialmente) a atual pandemia global de doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs), entre elas as doenças alérgicas.²³⁸

Níveis crescentes de poluentes atmosféricos estão associados a uma menor abundância de *Corynebacterium* e a níveis crescentes de colonização por patógenos, como *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa* e *Acinetobacter baumannii*, alterando a incidência e o curso clínico de doenças infecciosas respiratórias, levando a um excesso de morbidade e mortalidade devido à resistência antimicrobiana.²³⁹

A exposição ao microbioma em ambientes internos está associada a asma, rinite e eczema. Exposição aumentada a *Aspergillus subversicolor*, *Collinsella* e *Cutibacterium* foram positivamente associados à rinite.²⁴⁰ Abundância de *Staphylococcus spp.* Também foi relatada na porção anterior das narinas e na região hipofaríngea de crianças e adolescentes que têm RA, exposição passiva à fumaça de tabaco e rinoconjuntivite alérgica.²⁴¹

Nas últimas décadas, foram discutidas diversas deficiências da hipótese da higiene e na da biodiversidade, sugerindo que estas hipóteses não explicam completamente o aumento das doenças alérgicas.¹³⁰

Publicações recentes destacam que as mudanças climáticas, poluição do ar, microplásticos, fumaça de tabaco, mudanças e perda de biodiversidade, alterações nos hábitos alimentares e no microbioma, são fatores que rompem as barreiras epiteliais da pele e superfícies mucosas. Essas rupturas têm sido associadas nas últimas décadas ao aumento da prevalência e gravidade de doenças alérgicas e inflamatórias, entre elas RA e RSC.²⁴²

A barreira epitelial, com suas propriedades físicas, químicas e imunológicas, é a primeira linha de defesa do sistema imunológico inato. Ela reveste principalmente o sistema gastrointestinal, a pele, o sistema urogenital e o trato respiratório. As células epiteliais estão fortemente aderidas umas às outras por junções estreitas (firmes) e são bem-organizadas com a contribuição de muco e microbiota. Suas funções imunológicas incluem a eliminação de partículas



e a ativação de células imunológicas pela produção de peptídeos e citocinas antimicrobianos.²⁴³

Além de sua ação antimicrobiana, a barreira epitelial também é essencial para uma pronta reparação tecidual. Uma vez comprometida, além da lesão tecidual, ocorre um estado inflamatório que agrava o dano epitelial. Junções firmes saudáveis evitam a entrada de substâncias estranhas, enquanto a barreira rompida permite a passagem para ambos os lados, seja pela entrada de substâncias estranhas, saída de células imunológicas do subepitélio para a superfície ou pela translocação da microbiota para tecidos mais profundos, favorecendo a inflamação.²⁴⁴

Consequentemente, um microambiente inflamatório perturba a barreira epitelial e a regeneração das células-tronco epiteliais. Essa sequência de eventos determina um estado inflamatório local ou sistêmico que pode ser a causa de muitos distúrbios relacionados ao sistema imunológico. Os danos epiteliais locais na pele e na mucosa podem determinar o desenvolvimento de inflamação do tipo 2, que se manifesta como dermatite atópica, asma, RA e esofagite eosinofílica.^{245,246}

Várias características da barreira epitelial são prejudicadas na RA e podem contribuir para o ciclo inflamatório em diferentes níveis do epitélio. Compreender os fatores subjacentes que afetam a integridade das barreiras epiteliais é essencial para determinar medidas preventivas ou tratamentos eficazes para restaurar a sua função e dessa forma contribuir para reduzir a prevalência das doenças alérgicas em todo o mundo.

6.4.4. Vitamina D

A Vitamina D (VD) é um pró-hormônio lipossolúvel com funções endócrina, autócrina e parácrina, sendo fundamental no metabolismo ósseo.²⁴⁷ Aumenta a absorção de fósforo e de cálcio a partir do intestino, diminuindo sua excreção pelos rins e promovendo osteogênese.²⁴⁸ O Instituto Nacional de Pesquisa em Saúde e Nutrição Norteamericano (NHANES) revelou que o nível sérico médio de 25(OH) D3 caiu de 30 ng/mL em 1988-1994 para 24 ng/mL em 2001-2004. Estudos populacionais observaram que tanto a deficiência de VD quanto as doenças alérgicas têm aumentado ano a ano, possivelmente pela maior ocidentalização,²⁴⁸ com um estilo de vida sedentário, com menor exposição solar e menor metabolização cutânea de VD.²⁴⁹

O termo VD refere-se à presença de dois tipos de vitamina, D2 (ergocalciferol) e D3 (colecalfiferol). As duas formas podem ser obtidas pela alimentação, mas de modo insuficiente. A VD está presente em pequenas quantidades em manteigas, amendoins e ovos, sendo presente em grandes quantidades em peixes e em óleo de peixe. Adicionalmente, tanto o leite de vaca como o leite humano são deficientes em VD.²⁵⁰

O primeiro passo na produção endógena de VD envolve a absorção de radiação ultravioleta (UVB) por 7-deidrocolesterol sob a pele, produzindo a pré-vitamina D3, que é convertida em vitamina D3.²⁵¹ Isto sugere que além de vitamina, a VD atua como um pró-hormônio. A metabolização da vitamina D3 depende principalmente da habilidade do fóton UVB penetrar pela pele. Observou-se que a entrada dos fótons na pele é significativamente

reduzida quando há pigmentação escura na pele,²⁵² na senescência e na obesidade.²⁵³

A porção da VD que é diretamente dosada para a mensuração de vitamina D3 no sangue é o 25(OH)D3, com meia vida de duas semanas.²⁵²

Na circulação, o colecalfiferol e o ergocalciferol são convertidos no fígado pela ação da vitamina D-25-hidroxilase (CYP2R1) a 25-hidroxivitamina D ou calcifidiol [25 (OH) D]; subsequentemente, a 25(OH)D passa por uma segunda hidroxilação, pela enzima 25-hidroxivitamina D-1 α -hidroxilase (CYP27B1), na forma ativa e biodisponível de vitamina D (1,25-dihydroxyvitamina ou calcitriol-CT) [1,25 (OH)2 D].²⁵⁴ Esta reação ocorre principalmente no tecido renal. A 1,25 (OH)2 D exerce sua função ligando-se ao receptor de vitamina D (VDR), expresso no citoplasma das células, formando o complexo hormonal VDR-RXR (retinoide X receptor).²⁵⁵ Uma vez no núcleo, o complexo regula a expressão de vários genes, aumentando ou diminuindo suas funções.²⁵⁶ A 1,25 (OH)2 D apresenta afinidade de ligação ao receptor VDR 1000 vezes maior do que a 25(OH). A hidroxilase CYP27B1 e o VDR são expressos em vários tecidos como o pâncreas, rins, músculos, fígado, glândulas paratireoides, mamas, colon entre outros, e células, como nos macrófagos ativados, na microglia, e nos queratinócitos, daí suas ações além dos tecidos esqueléticos, incluindo o sistema imunológico.²⁵⁷

Vários subtipos de polimorfismos alélicos são identificados no gene que origina o VDR, sendo investigada sua associação com diferentes condições alérgicas.^{258,259} Entretanto, os estudos quanto ao papel dos polimorfismos de VDR na RA, são limitados.

A VD tem um papel importante na imunidade inata, estimulando a produção de receptores de reconhecimento padrão (PRRs), peptídeos antimicrobianos e citocinas. Pode prevenir também a maturação e a ativação de células dendríticas, assim como a diferenciação de monócitos a macrófagos. A conversão de 25-OH-D3 em 1,25(OH)2-D3 é estimulada durante infecção como resultado do aumento da expressão de CYP27B1 em macrófagos ativados. Ocorre então uma maior atividade antibacteriana dos macrófagos e dos monócitos via VDR-RXR. Pela ação dos receptores VDR, a 1,25 (OH)2 D3 aumenta a atividade citotóxica das células NK e células linfoides (ILCs).

Em relação às respostas imunológicas adquiridas, a VD induz a respostas predominantemente do tipo Th2 e a inibição de linfócitos Th17 e T reguladores.²⁶⁰ A 1,25-(OH)2 D3 inibe a síntese de citocinas pró-inflamatórias IL-2 e IFN γ , assim como as respostas mediadas por Th1. A 1,25-(OH)2 D3 também ocasionam um aumento na produção de citocinas anti-inflamatórias do tipo Th2 (incluindo IL-3, IL-4, IL-5, e IL-10), enquanto há menor produção de citocinas pró inflamatórias IL-9 (Th9) e IL-22 (Th22).²⁶¹ A IL-9 é essencial à quimiotaxia principalmente de mastócitos e é produzido por células T reguladoras. A homeostasia de linfócitos B é diretamente impactada pela expressão de VDR na membrana. A significância clínica pode ser observada na redução de doenças autoimunes em pacientes com níveis normais de vitamina D.²⁶² Na realidade, a 1,25(OH)2 D3 suprime a proliferação de linfócitos B, modulando sua resposta. A vitamina também suprime e modula respostas de linfócito T pela menor expressão de CD40, CD80, CD86, e MHC classe-II em células apresentadoras de antígenos.²⁶³



Além disso, ao participar da regulação da função e composição do microbioma intestinal, a VD e seus níveis parecem exercer um relevante papel nos processos patogênicos de doenças imunológicas relacionadas à disbiose deste sistema.²⁶⁴

Apesar de muitos estudos mostrarem uma forte correlação entre a VD e os sistemas imunológicos inato e adquirido, sugerindo que baixos níveis de VD podem contribuir para uma desregulação imunológica, são necessários mais estudos clínicos para a determinação do impacto preciso da suplementação da VD na fisiopatologia da RA.

7. Quadro clínico

7.1. Recursos diagnósticos

7.1.1. Diagnóstico etiológico

A suspeita clínica de RA inicia-se com a anamnese, tendo como sintomas principais a coriza, os espirros, o prurido e a obstrução nasal periódicos e na ausência de infecções virais. Sintomas oculares de prurido, hiperemia e lacrimejamento também podem ocorrer. Outros potenciais sintomas incluem prurido no palato, no conduto auditivo, secreção pós nasal e tosse.²⁶⁵ A anamnese é fundamental para a suspeita diagnóstica de RA e a identificação do fenótipo envolvido, possibilitando um plano de tratamento apropriado.^{266,267}

A maioria dos pacientes com RA a iniciam na infância. Quando ocorrem na idade adulta devem ser pesquisados outros fenótipos de rinite. Os pacientes com RA frequentemente têm história familiar de alergias e, quando apresentam sintomas à exposição a animais domésticos, pode-se observar sensibilização aos mesmos (testes de puntura ou determinação de IgE específica *in vitro*). Em contraste, os pacientes com rinite não alérgica são mais velhos, sendo em sua maioria mulheres de meia idade com queixas obstrutivas e rinorreia posterior, muitas vezes acompanhada de cefaleia recorrente e disfunção olfatória.²⁶⁸

Os sintomas da RA aparecem rapidamente (na primeira hora) após a exposição alérgica.²⁶⁹ As manifestações tardias de RA incluem congestão nasal, hiposmia, hiperreatividade nasal e drenagem pós nasal. São elementos-chaves o tempo após exposição, localização dos sintomas, fatores que os aliviam ou os exacerbam (fumo, inalação de elementos químicos) e possíveis gatilhos como polens, poeira doméstica, fungos, ácaros e animais domésticos.

A RA associa-se frequentemente a outras condições alérgicas como a asma, conjuntivite e dermatite atópica, com sintomas característicos. A identificação das comorbidades é essencial para um tratamento simultâneo por exemplo de asma, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, respiração bucal e consequentes distúrbios de sono. Os pacientes com RA e respiração bucal podem apresentar distúrbios de aprendizado e de concentração muitas vezes acompanhados de alterações na arquitetura do sono. Alterações auditivas (condução) podem ocorrer devido à cronicidade de rinosinusites, otite média secretora e hipertrofia de adenoides.²⁶⁶

Adicionalmente, a RA é um fator de risco para o aparecimento de asma, e por outro lado, a RA grave mal controlada afeta o controle da asma.²⁷⁰

O exame físico deve incluir medidas antropométricas e uma avaliação clínica completa com exame da pele, ouvidos, nariz, boca e orofaringe e tórax. Achados típicos incluem a dupla linha infrapalpebral de Dennie-Morgan, a linha

horizontal no dorso nasal (sulco nasal, saudação alérgica), a presença de escurecimento infra palpebral (vasodilatação e congestão venosa, olheiras alérgicas), hiperemia conjuntival e respiração bucal, com alterações músculo esqueléticas específicas em face (respiração bucal).²⁷¹

A rinoscopia anterior pode ser realizada com a ajuda de um foco de luz dirigido, com a visualização da cabeça das conchas inferiores que podem estar aumentados, pálidos (cronicidade do processo inflamatório) e em casos de infecção aguda, hiperemiados. Pode haver secreção clara ou densa e escura em casos de infecção além da visualização de pólipos nasais grandes (grau IV), corpos estranhos, desvio de septo nasal (anterior), colapso valvar e edema de mucosa.²⁷¹

A visualização endoscópica é de grande valia principalmente em casos de sintomas refratários ao tratamento. Nestes casos podem ser visualizadas várias anormalidades anatômicas como a presença de pólipos nasais, o volume das adenoides e a presença de lesões nasais. Em alguns casos, academicamente, a avaliação funcional (rinometria e rinomanometria) da patência nasal bilateral complementa e orienta a melhor conduta.²⁷²

Em relação à etiologia, muitas vezes a anamnese orienta a pesquisa de sensibilizações, como no caso de sintomas sazonais ou sintomas à inalação de alérgenos de cães ou de gatos. Nestes casos, o paciente relata uma relação direta e rápida entre o contato e o aparecimento de sintomas, o que não ocorre por exemplo com a inalação crônica e em pequenas quantidades de alérgenos de ácaros domésticos.²⁷³ Como os estudos apontam para a importância da sensibilização aos ácaros em pacientes com RA, essa pesquisa deve ser realizada, independente da história clínica. É muito comum ainda o paciente se queixar de sintomas à inalação de irritantes das vias aéreas e isso ocorre pela estimulação direta de fibras do sistema nervoso autônomo, presentes na cavidade nasal.²⁷⁴

Na pesquisa da etiologia da RA, o paciente com rinite deve ser submetido à verificação de sensibilização alérgica por testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI ou *skin prick test*, SPT) ou métodos laboratoriais para medidas *in vitro* de IgE sérica específica (ex. ImmunoCap®) a aeroalérgenos. A determinação de IgE específica aos alérgenos inalantes é necessária para a definição da condição atópica do paciente e uma vez associada à anamnese e exame físico, infere-se o diagnóstico de RA.²⁷⁵ O diagnóstico de sensibilização a aeroalérgenos permite opções terapêuticas dirigidas, como a imunoterapia específica.

Observa-se que alguns pacientes com sintomas característicos de RA podem apresentar SPT negativos a aeroalérgenos. Excluindo a possibilidade de o paciente ter recebido anti-histamínicos, ser menor de cinco anos de idade e ser sensibilizado a outros aeroalérgenos não presentes na



bateria de extratos escolhida, deve-se investigar outros fenótipos de rinite: não alérgicas ou RA local.²⁷⁶

Se o TCHI for negativo, mas a história clínica sugerir a participação de aeroalérgenos, pode ser feito o teste intracutâneo (ICT). Entretanto, na prática isto não acontece, uma vez que os ICTs apresentam alta sensibilidade, mas baixa especificidade, em comparação aos TCHI.²⁷⁶

Quanto a diagnósticos diferenciais, é essencial excluir outras doenças com sintomas semelhantes aos da RA. A rinite infecciosa ocorre frequentemente no contexto de infecções virais do trato respiratório superior. O espectro das rinites não alérgicas e não infecciosas (RNA), compreende condições que se manifestam como rinite por exposição a irritantes como fumaça de cigarro, a poluentes ambientais, disfunção hormonal (hipotireoidismo subclínico), exposição a medicamentos e rinite idiopática. No diagnóstico diferencial pode-se incluir a RA local (RAL), a RA dual (com sensibilização sistêmica a um alérgeno e apenas local a outro), a rinite mista (alérgica e não alérgica), anormalidades anatômicas, hipertrofia de adenoides e outras condições que podem cursar com manifestações semelhantes. Entre elas os erros inatos da imunidade, a fibrose cística e a discinesia ciliar primária.²¹ A presença de sintomas unilaterais, obstrução nasal como sintoma isolado, descarga nasal posterior mucopurulenta, dor, epistaxe e anosmia isolada dirige o diagnóstico diferencial para outras entidades clínicas.

Concluindo, os pacientes com RA necessitam uma avaliação proativa e individualizada, combinando o diagnóstico etiológico de precisão com a terapêutica individualizada. O diagnóstico etiológico, identificando o alérgeno ou os alérgenos clinicamente relevantes ou causadores dos sintomas alérgicos, é essencial para a prescrição de tratamento personalizado com imunoterapia alérgeno-específica.

7.1.1.1. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) é o principal método *in vivo* recomendado pelas diretrizes internacionais, para o diagnóstico de atopia.^{277,278} Tem altas sensibilidade e especificidade. O TCHI modificado por Pepys é utilizado como referência até os dias de hoje.²⁷⁹

Nestes testes, pequenas porções de alérgenos naturais ou preparados sinteticamente são depositados na pele do paciente (em geral na superfície ventral do antebraço). Na sequência é feita uma punção superficial, suficiente para a penetração dos alérgenos no subcutâneo, onde em contato com mastócitos, se sensibilizados, serão liberados rapidamente mediadores inflamatórios, com a formação de eritema e formação de pápula local.²⁸⁰ É necessário que sejam aplicados controles positivo (histamina 0,1%) e negativo (salina), para a exclusão de resultados falso positivos e negativos. O tamanho da pápula pode ser medido após 15 minutos e o resultado é positivo quando o diâmetro médio da pápula for maior de 3 mm do produzido pelo controle negativo.²⁸¹

A escolha dos extratos alergênicos a serem testados deve ser seletiva; tratando-se de RA serão escolhidos os aeroalérgenos relacionados à história do paciente (ex. alérgenos de animais domésticos) ou se não houver

nenhuma suspeita clínica, devem ser avaliados os alérgenos dos principais ácaros domésticos encontrados no Brasil: *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinae* (Df) e *Blomia tropicalis* (Bt).²⁸² Além destes, pode-se testar alérgenos de baratas, de fungos e polens, dependendo da região do Brasil. Portanto, os alérgenos usados para o TCHI devem ser individualizados e selecionados, tendo como base a prevalência na área geográfica onde o paciente vive e frequenta.

Os ácaros do gênero *Dermatophagoides* representam as fontes de alérgenos mais importantes nas doenças respiratórias alérgicas, com grande similaridade entre seus alérgenos, levando a alta reatividade cruzada entre as IgEs específicas para Dp e para Df.²⁸³ O *Der p 1* e o *Der p 2* são considerados alérgenos principais de Dp, ou seja, 80% a 85 % dos indivíduos sensibilizados ao Dp apresentam IgE específica a pelo menos um desses alérgenos.²⁸⁴ Em 2013, Weghofer e colegas identificaram *Der p 23* como um novo alérgeno principal de Dp localizado na superfície das partículas fecais do ácaro.²⁸⁵

Embora os TCHI possam ser realizados em qualquer idade, crianças menores de um ano podem não apresentar reações positivas a aeroalérgenos. Crianças com alergia respiratória sazonal apresentam positividade aos testes apenas após duas estações de exposição. Para se evitar resultados falso negativos, os anti-histamínicos de primeira geração devem ser suspensos entre 36 e 48 hs antes do teste. Por outro lado, os antihistamínicos de segunda geração devem ser suspensos uma semana antes do teste, observando-se sempre a reatividade obtida com a histamina (controle positivo). Os TCHI positivos significam que o paciente é sensibilizado aos alérgenos em questão, é um paciente atópico e não oferece necessariamente um diagnóstico de doença alérgica.²⁸⁶ Para o diagnóstico de doença alérgica é necessário a combinação de a) história positiva; b) a presença de anticorpos IgE específicos e c) demonstração de que os sintomas são resultantes de inflamação mediada por IgE. Para o diagnóstico de RA é necessário, portanto, uma história médica consistente com os resultados de TCHI e/ou IgE sérica específica.²⁸⁷

7.1.1.2. Determinação de IgE sérica total e específica

IgE sérica total está aumentada na atopia, mas não é específica para nenhuma das doenças atópicas. Adicionalmente, exceto pela aspergilose broncopulmonar alérgica, não há relação entre o valor de IgE e a gravidade da doença. Portanto, a dosagem de IgE total não é necessária para o diagnóstico ou para o acompanhamento da RA. Pode, no entanto, ser útil para apontar para a possibilidade de atopia diante de um quadro respiratório sugestivo.^{20,274}

A determinação da IgE sérica específica por imunoenaios sorológicos é relevante para o diagnóstico das doenças atópicas, ainda que não seja específica da RA. O uso de alérgenos purificados e recombinantes promove maior sensibilidade, especificidade e acurácia dessa dosagem.²⁸⁸

A quantificação sérica exibe boa correlação com os testes cutâneos *in vivo* para o diagnóstico da RA, porém, aceita-se que os testes cutâneos sejam mais sensíveis e, por isso, de primeira linha para o diagnóstico.^{20,274}

Vantagens em relação aos testes cutâneos são a não interferência de medicamentos e de condições clínicas



como o dermatografismo, bem como maior segurança, sem o risco de anafilaxia. Porém, a dosagem de IgE específica apresenta custo mais elevado e a necessidade de coleta de sangue.²⁰

Há cinco tipos de ensaios para a identificação de IgE específica, alguns qualitativos e semiquantitativos, raramente usados. Os ensaios quantitativos de segunda geração (ImmunoCAP® e Immulonite®) são os mais comumente utilizados. Não há boa correlação entre os resultados obtidos pelos diferentes métodos de quantificação e é imprescindível atentar para o método utilizado ao interpretar os resultados.²⁸⁹

Há ensaios de plataforma simples (quantitativos), que permitem ao médico escolher os alérgenos a serem testados de acordo com a história do paciente, assim como ensaios de plataforma múltipla (semiquantitativos) que fornecem resultados referentes a diversos alérgenos pré-selecionados.^{20,289}

No entanto, é importante frisar que a presença de IgE específica positiva significa a presença de sensibilização e não necessariamente a presença de doença alérgica. A presença de sintomas característicos de RA diante da identificação de sensibilização alérgica, permitem confirmar o diagnóstico e direcionar o tratamento.²⁸⁹

A relação entre IgE sérica específica e IgE sérica total foi proposta como marcador de boa resposta à imunoterapia alérgeno específica. Um valor de corte de 16,2% foi capaz de prever sucesso na imunoterapia com sensibilidade de 97,2% e especificidade de 88,1%.²⁹⁰ Entretanto, esses resultados não puderam ser reproduzidos e ainda é necessário explorar e validar esse achado.²⁹¹

7.1.1.3. Diagnóstico por componentes moleculares alérgicos (microarray)

No início dos anos 2000, surgiram plataformas de microarranjo proteômico (*chips*) para diagnóstico de sensibilização alérgica. A plataforma ImmunoCAP ISAC inicialmente composta por 74 proteínas (componentes), atualmente se compõe de 112 alérgenos. Existem ainda uma plataforma (ALEX) composta por 282 proteínas, além de uma plataforma baseada em imunotransferência (MAST). Moléculas naturais ou recombinantes altamente purificadas são utilizadas permitindo a identificação de IgE específica com pequeníssima quantidade de sangue, mas sem que se possa selecionar os alérgenos a serem testados de acordo com o quadro do paciente. Outra desvantagem é o custo, ainda elevado em nosso meio, além da produção de grande quantidade de informação que pode não ser de fácil interpretação. Não há boa correlação com a dosagem de IgE para extratos alérgicos, sendo que a sensibilidade de plataformas simples é considerada maior do que a das plataformas múltiplas.^{274,289}

Em relação aos ácaros, a maioria dos pacientes são sensibilizados para *Der p 1* e/ou *Der p 2*, sendo que a resposta à imunoterapia parece ser melhor quando há sensibilização a apenas um deles.²⁹² A sensibilização ao *Der p 23* está implicada em maior risco de desenvolver asma.²⁹³ *Der p 10* é uma tropomiosina e indica a possibilidade de reação cruzada com crustáceos e moluscos.²⁹⁴

Os extratos alérgicos de cão e gato para testes e imunoterapia são heterogêneos e podem não conter os

alérgenos mais relevantes para alguns pacientes com alergia a animais. Nesse sentido, conhecer a sensibilização a componentes específicos pode auxiliar a prever a resposta à imunoterapia específica.^{295,296}

Portanto, a pesquisa de IgE específica para os componentes permite definir melhor a sensibilização (diferenciando reações cruzadas de cossensibilização), prever a gravidade dos sintomas, selecionar melhor a indicação de imunoterapia alérgeno específica, assim como prever melhor a resposta a ela, sendo particularmente relevante em indivíduos polissensibilizados. Entretanto, pelo custo e dificuldade de acesso, atualmente ainda não é recomendado o amplo uso desse método na prática clínica.²⁰

7.1.1.4. Teste de provocação nasal

O Teste de provocação nasal (TPN) é considerado procedimento simples e seguro, capaz de avaliar de forma objetiva, em ambiente seguro e controlado, as respostas da mucosa nasal após o contato com substâncias e/ou estímulos externos aplicados localmente.²⁹⁷ É considerado uma das únicas ferramentas capazes de estabelecer correlação direta entre a exposição aos alérgenos suspeitos e sintomas clínicos, ou seja, definição do diagnóstico de alergia à uma substância e não apenas de sensibilização à mesma. Apesar de simples, o TPN deve ser realizado em ambiente apropriado, com equipe técnica bem treinada e utilizando protocolos bem estabelecidos.^{64,298}

Podemos classificar os TPN em inespecíficos ou específicos, dependendo da característica do estímulo que será utilizado. Os primeiros, utilizam agentes farmacológicos como histamina, metacolina ou estímulos físicos (ex: ar frio), capazes de desencadear resposta nasal em todos os indivíduos (alérgicos e não alérgicos) em alguma concentração. Quando ocorre desencadeamento de respostas positivas em baixas concentrações, os TPN inespecíficos auxiliam apenas no diagnóstico de hiper-reatividade nasal, característica comum em pacientes com rinite (aproximadamente 60%),⁶⁹ porém não patognomônicos da doença.²⁹⁹

Os TPN específicos (TPNe) utilizam estímulos como medicamentos, polens e ácaros, desencadeando resposta positiva apenas nos pacientes alérgicos ao antígeno utilizado. As principais indicações e contraindicações dos TPNe são apresentadas respectivamente nos **Quadros 2 e 3**.^{64,298} Protocolos validados e individualizados para cada extrato alérgico são essenciais para realização e interpretação correta do procedimento,^{64,298} pois alguns alérgenos, podem agir de forma irritativa na mucosa nasal, não sendo possível realizar o diagnóstico de alergia uma vez que desencadeariam resposta em todos os pacientes (sensibilizados e não sensibilizados).^{64,298}

Até hoje, os TPN permaneceram predominantemente como ferramentas de investigação laboratorial e pesquisa, porém com a descrição da rinite alérgica local (RAL), o desenvolvimento de protocolos de TPNe múltiplos (na qual uma série de alérgenos diferentes é aplicada de forma sequencial no mesmo dia) pode simplificar e melhorar o rastreamento de pacientes com esse fenótipo específico de rinite.



Quadro 2. Principais indicações dos Testes de Provocação específicos.^{64,298}

- Elucidação dos mecanismos fisiopatológicos da rinite;
- Investigação de eficiência e mecanismo de ação de drogas;
- Confirmação de etiologia da RA;
- Confirmação da relevância de alérgenos específicos em pacientes polissensibilizados;
- Seguimento do tratamento com imunoterapia específica; e
- Confirmação diagnóstica da rinite alérgica local e ocupacional

Quadro 3. Principais contraindicações dos Testes de Provocação específicos.^{64,298}

- Presença de processos infecciosos locais (rinite ou sinusite);
- Exacerbação de quadros crônicos cardiopulmonares;
- Anafilaxia prévia à substância a ser testada;
- Gestação;
- Cirurgia nasal há menos de 6 a 8 semanas;
- Uso de medicamentos para controle da rinite nas últimas duas semanas (anti-histamínicos ou corticosteróides nasais);
- Vacinação recente
- Crianças menores de 5 anos de idade

7.1.1.5. Avaliação da cavidade nasal

7.1.1.5.1. Citologia nasal

Exame simples e de fácil realização que detecta a celularidade da mucosa nasal em um dado momento. Permite identificar as células normais ciliadas e mucinosas e as células inflamatórias (eosinófilos, neutrófilos, linfócitos, mastócitos), fungos e bactérias, facilitando dessa maneira, diferenciar as diferentes condições patológicas da mucosa nasal ou efeitos de estímulos variados sobre ela. Devem ser solicitados quando houver necessidade de avaliar marcadores inflamatórios ou biológicos específicos.³⁰⁰ Pode auxiliar em casos de rinite não alérgica para verificação de rinite alérgica local ou mesmo nos casos de rinite alérgica para descartar a rinite mista. Para definição de rinite não alérgica com síndrome eosinofílica (RENA), os valores do ponto de corte ainda não estão definidos.²⁰

Constituem a mucosa nasal normal: células ciliadas, células mucinosas, células basais estriadas e raros neutrófilos.

Aspectos patológicos: a correlação dos achados e a clínica são fundamentais.³⁰⁰

- Rinite infecciosa:** grande número de neutrófilos, com bactéria intra ou extracelulares e redução de células ciliadas;
- Rinite alérgica:** intenso infiltrado de eosinófilos e mastócitos, relacionados à exposição alergênica;
- Rinite não alérgica não infecciosa:**
 - 1 - Com síndrome eosinofílica (RENA): infiltração predominantemente eosinofílica (50% a 70%), podendo estar associados a polipose nasal, asma ou sensibilidade ao ácido acetil-salicílico (AAS) ou anti-inflamatórios não hormonais (AINH);
 - 2 - Sem síndrome eosinofílica: sintomas pseudo alérgicos na presença de estímulos não específicos (ar frio, umidade, fumaça de cigarros, irrigação nasal, cheiros e etc) com a presença de neutrófilos, mastócitos ou associados.
- Rinite mista:** a citologia é importante para o conhecimento do predomínio celular e direcionamento do tratamento da maneira mais adequada.

7.1.1.5.2. Exame bacteriológico e bacterioscópico

O exame bacteriológico e bacterioscópico têm por finalidade identificar bactérias patológicas no nariz ou seios paranasais, com consequente tratamento antimicrobiano apropriado.³

A coleta de secreção nasal para exames de cultura pode ser realizada por vários métodos: assoando, *swab*, lavagem nasal, *swab* de meato médio sob visão endoscópica para secreção sinusal, coleta direta de seio maxilar. Assoando o nariz com secreção, existe alta concordância com a coleta por *swab* nasal (>90%). Entretanto, se não houver secreção, essa taxa se reduz para <50% de concordância. Comparando-se a coleta direta sinusal com o *swab* sob endoscopia nasal, observou-se alta concordância entre os dois métodos. Estudos que avaliaram a lavagem nasal com *swab* de meato médio, guiado por endoscópio demonstrou maior avaliação de bactérias e de patógenos anaeróbicos, parecendo ser mais sensível para detecção em casos de menor contaminação bacteriana.

Em pacientes com rinossinusite crônica que não respondem ao tratamento instituído, o estudo microbiológico poderá ser solicitado.

A citologia nasal não é eficaz para distinguir infecções não bacterianas de rinossinusite bacteriana, sendo que frequentemente culturas positivas para bactérias do nariz ou dos seios, representam colonização e não infecção.³⁶

7.1.1.5.3. Testes específicos da permeabilidade nasal

Diferentes aspectos da obstrução nasal podem ser avaliados pelos exames funcionais do nariz como o pico de fluxo inspiratório, a rinomanometria computadorizada e a rinometria acústica. Além da avaliação do fluxo aéreo nasal, podem ser utilizados para monitoramento da resposta a tratamento médico ou cirúrgico.³⁰¹



7.1.1.5.3.1. Rinomanometria computadorizada

A medida simultânea do fluxo aéreo nasal e da pressão necessária para o fluxo definem a resistência nasal à passagem do ar.³⁰¹ Tipos de medidas: anterior ou posterior, ativa ou passiva, sendo a rinomanometria anterior ativa, a mais frequentemente utilizada. A resistência nasal ($R = P/F$) é medida em Pa/cm³ por seg. Quanto mais obstruída estiver a via aérea, uma pressão maior é necessária para conseguir gerar um determinado fluxo.

Inicialmente medida na padronização de 150 Pa, o último consenso recomendou o uso da rinomanometria em quatro fases em que a resistência é calculada utilizando centenas de resistências registradas continuamente durante todo o ciclo respiratório.³⁰² Apesar das diferenças entre as técnicas de medição, não parece haver diferenças significativas entre os resultados.³⁰³

Valores de referência estão definidos para crianças e adultos, assim como valores normais para rinomanometria quatro fases.²⁰

7.1.1.5.3.2. Rinometria acústica

Avalia a geometria da cavidade nasal. Pela reflexão acústica das ondas sonoras que atravessam a cavidade nasal mede áreas e volumes em pontos diferentes o que fornece informações sobre a estrutura e dimensões da cavidade nasal.³⁰¹

A rinometria acústica apresenta maior utilidade em pesquisa do que como ferramenta clínica de diagnóstico.²⁰

7.1.1.5.3.3. Pico de fluxo nasal (PFIN)

Método barato, rápido, portátil e simples para avaliação nasal. Realizadas com três inspirações profundas e rápidas, pelo nariz e com a boca fechada. A medida de maior valor será considerada como o PFIN. Valores normais para adultos e crianças, assim como valores de PFIN unilaterais para adultos, já estão definidos.²⁰

Embora avaliem diferentes aspectos da função nasal, observa-se correlação entre os exames. Assim o PFIN e a Rinomanometria em quatro fases mostraram uma correlação moderadamente significativa, mas o PFIN mostrou correlação significativa com os escores de sintomas nasais.³⁰⁴ Assim, os testes de permeabilidade nasal podem ser utilizados individualmente ou combinados para fornecer informações objetivas sobre a função nasal.

7.1.1.6. Avaliação por imagem

Os exames de imagem, exceto para o diagnóstico de doenças nasossinusais (tomografia computadorizada - TC - nas rinossinusites/poliposes e ressonância magnética nos tumores) e de rinofaringe associadas (radiografia simples de cavum para hiperplasia adenoidiana), não são úteis na RA.³⁰⁵ Na atualidade, experiência com as tecnologias de TC *cone-beam* de terceira geração fornecem informação precisa sobre ossos, possibilitando demonstrar variantes anatômicas que envolvem as estruturas nasossinusais

ósseas. No entanto, ainda não se tem a possibilidade de fazer uma avaliação qualitativa dos tecidos moles, pois não há níveis Hounsfield (medida quantitativa relativa de radiodensidade, derivada do coeficiente de absorção/atenuação dentro do tecido para produzir uma escala de cinza na imagem) na TC *cone-beam*, como temos nas técnicas convencionais de TC. No entanto, essa é uma área nova de pesquisa e sua aplicação está se desenvolvendo de uma maneira interessante, especialmente para doenças inflamatórias-alérgicas de tecidos moles. Estudo inicial utilizou a Micro-TC para quantificar o edema de mucosa nasossinusal pós-nasoprovação com metacolina em ratos. Foi observado um edema dose-dependente da mucosa nasal com uso da metacolina nos ratos geneticamente alérgicos, o que não aconteceu nos ratos-controle, e esse edema foi totalmente abolido com o uso de corticosteroide pré-provação nasal.³⁰⁶

7.1.1.7. Avaliação complementar

7.1.1.7.1. Biópsia da mucosa nasal

Em relação à biópsia nasal, embora informativa, não é indicada em termos clínicos. No entanto, evidência inicial aponta para elevada correlação entre o escovado da mucosa nasal e a biópsia da concha nasal inferior no sentido de detectar IgE alérgeno-específica, sendo um procedimento menos invasivo. Talvez no futuro o escovado do terço anterior da fossa nasal (superfície lateral da concha nasal e septo justaposto) possa ser indicado como método alternativo de obtenção de amostra do epitélio nasal, o que pode ser útil, por exemplo, no diagnóstico de rinite alérgica local.³⁰⁷

7.1.1.7.2. Testes de Avaliação do Olfato

Alterações olfatórias são sintomas muito comuns em doenças nasossinusais e neurodegenerativas e, quando presentes, causam impacto significativo na qualidade de vida. O reconhecimento de tais alterações, seja qualitativa ou quantitativamente, é fundamental para o diagnóstico, tratamento e seguimento da doença de base causadora desses distúrbios olfatórios.

Estudos antigos têm demonstrado que a RA afeta o olfato em muitos pacientes, inclusive crianças. A prevalência global de disfunção olfatória devido à RA foi relatada como sendo de 21,5% a 23%.³⁰⁸⁻³¹⁰ Estudo nacional analisou retrospectivamente pacientes ambulatoriais com queixas primárias de distúrbios olfatórios e encontrou 19% de RA como causa.³¹¹ Em trabalhos utilizando a mais recente classificação da ARIA, descobriu-se que pacientes com RA persistente moderada/grave apresentavam uma maior prevalência de hiposmia.^{312,313} Embora a disfunção olfatória não pareça ser muito grave em pacientes com RA, sua presença parece aumentar com a gravidade da doença.³¹⁴

Diante do exposto, fica claro que a documentação da função olfatória é de fundamental importância para os casos de pacientes com RA. A aplicação sistemática de um teste para avaliar os limiares olfativos dos pacientes com RA que apresentam queixa de hiposmia ou anosmia é mandatório



não só como diagnóstico de certeza, mas também para se acompanhar e verificar a melhora após o tratamento.

7.1.1.7.3. Instrumentos subjetivos de avaliação

7.1.1.7.3.1. Escala visual analógica (EVA)

A aplicação da EVA pode ser útil para como o paciente percebe a perda do olfato, quantificando-o entre 0 e 10, sendo “0” ausência de olfato e “10” olfato normal ou como antes da doença. Nem sempre se pode confiar num autorrelato subjetivo do paciente, mas sim, comprovar a queixa do paciente de forma objetiva ao realizar o teste. Ele deve sempre ser feito antes da nasofibroscopia, seja pela possível irritação local gerada pelo exame, seja pelo anestésico utilizado por alguns otorrinolaringologistas antes desse procedimento.

7.1.1.7.3.2. Testes validados no Brasil

1. UPSIT teste:

Atualmente, o teste mais utilizado globalmente é o UPSIT (*University of Pennsylvania Smell Identification Test*) já validado no Brasil.³¹⁵

O UPSIT consiste em quatro cartelas com 10 odores cada. O paciente usa um objeto para raspar uma tarja prateada que contém o odor a ser detectado, aproxima o bloqueto a um centímetro do nariz e responde, de forma obrigatória, entre quatro alternativas possíveis escolhendo uma opção forçada entre quatro possibilidades. A pontuação vai de 0 a 40 e a função olfatória é classificada em anosmia, microsmia ou hiposmia (leve, moderada e grave). Uma pontuação abaixo de 5 indica uma possível simulação de perda olfatória.

Pode ser realizado pelo próprio paciente ou com a ajuda de um examinador e consegue detectar simuladores e classificar o grau de perda olfatória, importantes vantagens. O preço ainda dificulta seu uso no nosso país, principalmente nos serviços de residência médica que atuam pelo SUS e em outros serviços com limitações financeiras, mas atualmente está mais acessível.

2. Teste de limiar olfatório e de identificação de odores desenvolvido pela CCCRC (*Connecticut Chemosensory Clinical Research Center*)

O teste de Connecticut ou CCCRC inclui um teste de limiar e um teste de identificação de odores e foi validado para a nossa população.³¹⁶ O teste de limiar é realizado apresentando ao indivíduo dois frascos idênticos de 60 mL simultaneamente. Um frasco contém somente água destilada e o outro contém uma solução de butanol e água destilada. Os indivíduos são instruídos a ocluir uma narina e posicionar os frascos, um de cada vez, na narina oposta, escolhendo, assim, qual frasco tem algum conteúdo além de água. Caso o indivíduo não acerte, frascos com a solução de butanol mais concentrados são apresentados de maneira consecutiva juntamente com o frasco de água até que o indivíduo acerte. Dois acertos consecutivos do frasco contendo o odorante determina a concentração

mínima definida como limiar olfatório do indivíduo para a narina testada. A outra narina é testada separadamente. O escore vai de 0 a 7 pontos, sendo 0 o indivíduo que não conseguiu identificar o frasco que contém o odorante e 7 o indivíduo que identifica o odorante no frasco com a menor concentração. O teste de identificação de odores é realizado apresentando também unilateralmente 7 frascos com odores presentes no cotidiano da população brasileira: café, canela, talco Johnson & Johnson®, paçoca, chocolate, sabonete Palmolive® e naftalina.

Os indivíduos recebem uma lista com substâncias contidas no teste e substâncias distratoras, (paçoca, pimenta, talco, cigarro, sabonete, pneu, café, naftalina, canela, madeira, alho, chocolate, molho de tomate, sardinha, cebola e Vick®) e assinalam a que acharam correta para cada frasco apresentado. Cada odor pode ser apresentado mais de uma vez para o indivíduo, diminuindo erros por questões corticais. A função do nervo trigêmeo é testada no final do teste com a apresentação de Vick® para os indivíduos, mas a identificação dessa substância não foi incluída no escore final. O escore final do teste de identificação é obtido pela pontuação de 0 a 7, de acordo com a quantidade de odores acertados. O escore final composto pelo teste de limiar e pelo teste de identificação é obtido pela média aritmética da pontuação final de ambos os testes e varia de 0 a 7, classificando cada narina separadamente: normal: 6,0 a 7,0; hiposmia leve: 5,0 a 5,75; hiposmia moderada: 4,0 a 4,75; hiposmia grave: 2,0 a 3,75 e anosmia: 0 a 1,75.

O custo da matéria prima para elaboração de um kit é de aproximadamente 30 reais. Considerando que cada kit pode ser utilizado para múltiplos pacientes, com substituição dos reagentes idealmente a cada 3 meses para renovação da capacidade de dispersão de odor das substâncias presentes no teste, o custo por testagem é extremamente baixo. A facilidade de transporte, aliada à possibilidade do mesmo ser aplicado em um ambiente qualquer, fazem do teste CCCRC uma avaliação prática e de fácil instalação. Uma relevante vantagem é o fato de medir tanto o limiar quanto a identificação dos odores. Uma das desvantagens em relação ao UPSIT, é que o CCCRC não pode ser auto aplicado, requer uma pessoa treinada, levando em média um tempo de 15 minutos para ser aplicado.

3. Teste digital de identificação de odores Multiscent-20.

O Multiscent-20317,318 é um *tablet* que possui um sistema de armazenamento e liberação de odores. Trata-se de um dispositivo portátil de *hardware* com uma tela sensível ao toque, integrado a um sistema de microcápsulas capaz de apresentar até 20 odores diferentes, através de um fluxo de ar seco liberado na abertura do dispensador de odor. As cápsulas são carregadas por uma porta de inserção na parte traseira do dispositivo. O aplicativo de *software* apresenta, controla e registra as respostas de forma automatizada. O teste digital de identificação de odores utiliza o paradigma de resposta obrigatória entre quatro alternativas. A avaliação olfativa inicia-se com o indivíduo recebendo as instruções apresentadas por um “avatar”, conforme descrito a seguir:

1. Esta avaliação consiste em um teste contendo 20 odores.
2. Sente-se em uma posição confortável e no momento de disparar o cheiro deixe o dispositivo a 10 cm de distância do rosto.
3. A próxima tela mostrará a frase “ESTE CHEIRO SE PARECE



COM” e com quatro alternativas de resposta. LEIA TODAS AS OPÇÃO ANTES de pressionar o botão “DISPARAR CHEIRO”.

4. Ao pressionar o botão “DISPARAR CHEIRO”, uma pequena abertura na parte superior frontal do dispositivo liberará o odor por cinco segundos. Você pode pressionar o botão “DISPARAR CHEIRO” até duas vezes.
5. Após perceber o odor, selecione a opção correspondente ao odor que você sentiu, e pressione o botão “PRÓXIMO” para prosseguir. Se o odor que você sentiu não consta entre as alternativas, selecione a alternativa que mais se aproxima.
6. O número de respostas corretas será exibido após a conclusão do teste.

O número de acertos corresponde ao escore do teste de identificação e a função olfatória é classificada em normosmia, (≥ 15 pontos), hiposmia (14 a 11 pontos) e anosmia (≤ 10 pontos).³¹⁸

4. Avaliação do olfato em crianças

Apesar de ser importante essa forma de avaliação objetiva do olfato também nas crianças, encontramos grandes obstáculos, principalmente nos menores de cinco anos: os testes são muito complexos para a faixa etária pediátrica; as crianças podem ainda não terem sido introduzidas aos odores apresentados nos testes; a avaliação é muito longa, tornando o teste muito cansativo para crianças em determinadas faixas etárias; os testes não foram validados para a faixa etária proposta.³¹⁹ Como o teste de identificação inclui outras habilidades, como atenção, memória e processamento linguístico, ele consegue ser compreendido e executado em crianças mais velhas, a partir dos cinco anos. Os testes de discriminação e de limiar não dependem tanto da idade por não envolverem memória olfativa.³¹⁹

Em 2015 houve a adaptação transcultural do *Sniffin' Sticks*, teste de identificação de 16 odores, para a população pediátrica no Brasil. Foram selecionadas crianças entre três e 18 anos e observou-se que as crianças mais velhas apresentaram melhor desempenho no teste, e que crianças em idade pré-escolar tiveram dificuldade em compreender o exame.³²⁰

5. Avaliação da interferência nas atividades diárias

Embora a RA não exponha o paciente a risco de vida, independentemente de sua intensidade, pode comprometer a qualidade de vida relacionada à saúde (QVRS), seja pela presença de comorbidades, seja por ocasionar absenteísmo escolar/laboral, presenteísmo escolar/laboral, comprometimento da qualidade do sono e da qualidade de vida.^{19,20,153}

Ao longo dos anos vários instrumentos e escores foram desenvolvidos para obter-se uma medida objetiva capaz de quantificar as repercussões de uma determinada doença ou de seu tratamento sobre a vida do paciente. A QVRS é avaliada por componentes físicos, psicológicos e sociais que podem ser afetados pela percepção do indivíduo sobre sua doença e condições clínicas.^{321,322} As experiências individuais com a doença podem influenciar mais a QVRS do que a sua gravidade.³²³

Em pacientes com RA, a qualidade de vida e do sono têm sido as mais avaliadas.

a) Qualidade de vida relacionada à saúde

Cada vez mais se avolumam evidências de alta qualidade que confirmam o impacto da RA sobre a qualidade de vida (QV) dos pacientes, sejam avaliadas por instrumentos genéricos (*Short Form 12* [SF-12] e *36* [SF-36]),^{324,325} seja por aqueles específicos para a doença,³²⁶⁻³²⁸ assim como na avaliação do benefício de tratamentos instituídos (corticosteroides intranasais, anti-histamínicos orais, imunoterapia com alérgeno, entre outras).³²⁹⁻³³¹

Os questionários de QV, em geral são curtos, de fácil compreensão, autoadministrados e de simples execução.³³² Como mencionado anteriormente, cada vez mais para a avaliação da QV em RA têm sido empregados instrumentos doença específicos. O instrumento mais utilizado é o *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire* (RQLQ), desenvolvido por Juniper e colaboradores.³³³ A esta versão seguiu-se uma destinada a adultos,³³⁴ uma versão reduzida: o MiniRQLQ,³³⁵ assim como versões para adolescentes (12 a 17 anos),³³⁶ e crianças (6 a 12 anos) o PRQLQ (*Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*).³³⁷

No Brasil, a versão pediátrica do RQLQ foi traduzida, adaptada e validada para o português (cultura brasileira) e empregada na avaliação de crianças e adolescentes com RA, antes e após o tratamento com corticosteroides intranasais.³³⁸

A maioria dos questionários que avaliam a QV em pacientes com RA o fazem em associação à conjuntivite, todavia poucos o fazem para formas mais graves.³³⁹⁻³⁴¹ Ferreira e colaboradores traduziram, adaptaram e validaram o *Quality of life in children with vernal keratoconjunctivitis questionnaire* (QUICK) para o português (cultura brasileira) e o aplicaram a pacientes adolescentes com diferentes gravidades de conjuntivite alérgica. Pior qualidade de vida foi observada entre os pacientes com formas mais graves.³⁴¹

b) Qualidade do sono

Os distúrbios relacionados ao sono (DRS) são frequentes, com prevalência entre 25% e 40% em crianças, sobretudo entre pacientes com problemas nasais. Por serem pouco relatados, são pouco tratados. Normalmente os pais não valorizam os sintomas e/ou os desconhecem e os médicos deixam de investigá-los.^{20,342,343} Por ser uma medida objetiva, a polissonografia é o padrão ouro na avaliação de DRS, entretanto seu custo é elevado e de difícil realização, o que limita seu uso em estudos populacionais. Diários de sono são baratos, mas requerem tempo para preenchimento e muitas vezes são difíceis de interpretar.³⁴³ Questionários escritos para avaliação de DRS têm sido desenvolvidos, para diversas faixas etárias, autoadministrados e de fácil aplicação, com custo baixo e úteis para utilização em grandes estudos.^{344,345} Questionário com sete domínios (resistência para dormir, duração do sono, ansiedade para dormir, despertar noturno, parasonia, alteração da respiração no sono e sonolência diurna) foi desenhado para verificar os hábitos de sono em crianças (CSHQ = *Children's Sleep Habits Questionnaire*),³⁴⁶ validado para a língua portuguesa e espanhola.³⁴⁷ Este instrumento foi aplicado em crianças com asma e/ou rinite alérgica em nove países da América Latina, incluindo o Brasil. Observou-se escore significativamente maior do CSHQ em crianças com asma e/ou rinite em comparação com as crianças saudáveis, em especial naquelas onde a doença era mal controlada.³⁴⁸



O mesmo instrumento foi aplicado a crianças com RA de diferentes intensidades e documentou-se maiores distúrbios de sono entre as com formas mais graves.³⁴⁹

Outros instrumentos têm sido aplicados para avaliação dos distúrbios do sono em pacientes com rinite alérgica: Escala de distúrbios do sono em crianças (EDSC),^{350,351} Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI) e Escala de Sonolência de Epworth (ESE), ambos validados para população adulta.³⁵²⁻³⁵⁴

Entre os instrumentos validados para o português, a EDSC mostrou ser a mais abrangente em menores de 18 anos.³⁵²

É constituída por 26 itens distribuídos em seis subescalas: a) distúrbios de início e manutenção do sono; b) distúrbios respiratórios do sono; c) distúrbios de despertar; d) distúrbios da transição sono-vigília; e) sonolência excessiva diurna; e e) hiperidrose do sono. Essa escala foi aplicada em pacientes com rinite alérgica isolada e rinite mista (alérgica + não alérgica). Entre os últimos houve valores mais importantes com relação ao escore total e o das subescalas em comparação aos com RA isolada, refletindo maior gravidade daquela.

8. Comorbidades

8.1. Rinoconjuntivite

A rinoconjuntivite se caracteriza pela inflamação simultânea da mucosa nasal e conjuntival. É uma condição prevalente que afeta significativamente a qualidade de vida dos indivíduos. As causas da rinoconjuntivite são diversas, podendo ser alérgicas (forma mais comum, desencadeada por alérgenos como pólen, ácaros e pelos de animais), viral (rinovírus, adenovírus, vírus influenzae), bacteriana (rara, o agente mais comum é o *Staphylococcus aureus*) e irritativa (agentes irritantes como fumaça, produtos químicos e cloro).

Os casos mais comuns são ligados à conjuntivite alérgica. Dados brasileiros relatam prevalência de rinoconjuntivite de 15% a 28%.³⁵⁵ Até 44% das crianças asmáticas menores de 14 anos relatam pelo menos um sintoma ocular, embora apenas um terço deles tenha diagnóstico médico de conjuntivite alérgica.³⁵⁶ Basicamente podemos classificar a alergia ocular em 5 tipos:³⁵⁷

- 1. Conjuntivite alérgica sazonal e perene (CAS, CAP):** CAS é a forma mais prevalente de alergia ocular, afetando 22% da população. Seus sintomas aparecem sazonalmente e duram menos de quatro semanas. Já a CAP é caracterizada por sinais e sintoma que persistem por dias, por semana e por mais de quatro semanas consecutivas. Os pacientes apresentam prurido, hiperemia, reação conjuntival papilar, lacrimejamento e edema palpebral. Quemose e secreção serosa e mucosa podem estar presentes.
- 2. Ceratoconjuntivite atópica:** geralmente é grave e crônica e afeta principalmente homens da terceira à quinta décadas de vida. Está associada a dermatite atópica em quase 100% dos casos. Os sinais comuns são a hiperplasia gelatinosa do limbo (nódulos de Horner-Trantas) e hipertrofia papilar principalmente na conjuntiva tarsal inferior. Pode haver complicações como alterações palpebrais e opacidades corneais.
- 3. Ceratoconjuntivite vernal:** forma rara e grave de alergia ocular que ocorre na primeira década de vida em aproximadamente 80% dos pacientes, com predomínio no sexo masculino. Geralmente é autolimitada, com importante melhora/cura até a puberdade. Achados típicos incluem papilas gigantes, nódulos de Horner-Trantas no limbo e úlceras em escudo.

4. Conjuntivite papilar gigante: é induzida por irritação mecânica de lentes de contato, prótese ocular ou suturas oculares.

5. Conjuntivite alérgica de contato: ocorre após sensibilização do olho com algumas substâncias.

A CAS e a CAP são as formas mais comumente ligadas à rinoconjuntivite e representam mais de 90% de todos os casos de conjuntivite alérgica. A rinoconjuntivite alérgica é causada por uma reação de hipersensibilidade mediada por anticorpo IgE, provocada por aeroalérgenos na maioria dos casos.³⁵⁸ O sinal patognomônico é o prurido. O tratamento consiste em medidas não farmacológicas que procuram prevenir ou minimizar o contato entre o alérgeno e a conjuntiva. Geralmente, o tratamento farmacológico tópico é indicado, iniciando com colírios de anti-histamínicos ou agentes estabilizadores da membrana celular (mastócitos), medicamentos de ação múltipla, anti-inflamatórios não esteroidais e corticosteroides. A imunoterapia pode ser usada para suprimir ou regular a resposta e retardar a progressão da alergia.³⁵⁹ Em resumo, a rinoconjuntivite alérgica representa um padrão de doença comum que pode ser tratado de forma eficaz. Uma vez diagnosticado corretamente, o tratamento direcionado resulta rapidamente na melhoria da qualidade de vida dos pacientes.

8.2. Respirador oral e síndrome da apneia, hipopneia obstrutiva do sono

Há consenso que as rinites tenham associação significativa com os distúrbios do sono. Mais uma vez, esse conceito difundido entre profissionais de saúde está alicerçado em estudos de prevalência onde a população com rinites apresenta mais problemas relacionados ao sono que os indivíduos sem esse tipo de distúrbio.³⁵³ Essa correlação também encontra sustentação no raciocínio pelo qual o nariz seria uma das principais causas de alterações crânio dentro faciais e por isso causador da respiração oral e suas óbvias consequências em vários distúrbios incluindo síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS).³⁶⁰

Entretanto, é muito importante deixar claro, como colocado no consenso americano, que o crescimento



inadequado do complexo crânio maxilo facial é multifatorial, como resultado de fatores genéticos, funcionais e ambientais. Ou seja, a respiração oral é multifatorial e a própria SAHOS tem etiopatogenia complexa.²⁰ Isto é, o nariz é importante nesse contexto, mas com algumas variações em termos de grau de impacto dependendo da idade (crianças seriam mais sensíveis), não é fator isolado ou principal na gênese desses problemas. Apesar de não ser foco específico desse tópico, cabe pontuar que, por vezes, a função nasal é hipervalorizada em relação aos distúrbios do sono, principalmente o ronco.

De qualquer forma, esse alerta não muda o fato de as rinites serem indubitavelmente uma das causas de obstrução nasal e de fluxo de ar não satisfatório relacionado, no mínimo, com a piora dos distúrbios do sono assim como dificultam sua abordagem apropriada. Por isso, o diagnóstico correto das rinites e controle terapêutico se faz importante em pacientes com SAHOS e outros distúrbios do sono.^{19,20} A literatura desde a última publicação não apresenta algum achado inovador nesse contexto. Revisões sistemáticas, sempre muito críticas em relação à qualidade dos estudos disponíveis, reforçam a correlação da RA não só com SAHOS, como outros distúrbios tais como: maior uso de medicamentos para dormir, insônia, enurese noturna e roncos. Seguem lacunas na busca de outras relações entre esses distúrbios inflamatórios nasais, atópicos ou não, e os distúrbios do sono que não exclusivamente a piora da função nasal.

É importante insistir na orientação pela investigação de quadros de rinite entre pacientes com distúrbios do sono, assim como sempre diagnosticar e tratar esses problemas tanto pelo importante impacto na qualidade de vida per se, como pela possibilidade de minimizar e ou prevenir piora de questões respiratórias noturnas determinadas por outros fatores mais bem estabelecidos, como alterações crânio maxilo faciais, problemas neuromusculares, questões genéticas, entre outros.³⁶¹

8.3. Otite Média com Secreção

A audição dos seres humanos depende da complexa função de transdução de energia proporcionadas pelas orelhas externa, média e interna. A fundamental potencialização de energia viabilizada pela orelha média depende de uma cavidade timpânica continuamente preenchida por ar e um equilíbrio de componentes gasosos fisiologicamente mantida entre a absorção do revestimento mucoperosteal da orelha média (OM) e mastoide e sua maior reposição através da tuba auditiva. Portanto, a disfunção tubária é um dos principais fatores etiológicos relacionados com o desenvolvimento das otites crônicas, principalmente, a otite média com efusão (OME). Dentro desse raciocínio qualquer elemento que leve a piora da função nasal é automaticamente relacionada à má função tubária e assim como fator relacionado a alterações da OM.

Com base nessa máxima, historicamente, se considera a rinite alérgica e a atopia como fator de risco para desenvolvimento da OME.³⁶²⁻³⁶⁴ Essa visão também proposta no consenso de 2018 segue sem ser refutada pelas novas evidências publicadas nesses últimos anos, assim como segue sem assumir um papel principal da fisiopatogenia da OME.^{19,364-367} Há questões muito mais complexas que a

adequada função tubária na gênese dessa doença, entre as quais ainda há necessidade de estudos compreendendo o papel dos distúrbios inflamatórios causados pela atopia, não só na própria tuba, como no contexto da função do epitélio respiratório, trocas gasosas e tipo de muco. Só assim haverá espaço para se acreditar que o manejo dos processos alérgicos isoladamente possa resolver o acúmulo de líquido na OM.

Por outro lado, cabe reforçar que o diagnóstico das atopias entre esses pacientes segue sendo indicado, assim como seu manejo adequado, por todos outros fatores bem definidos de impacto positivo na qualidade de vida desses indivíduos.

8.4. Rinossinusite aguda

O papel da RA na rinossinusite aguda (RSA) é motivo de vários estudos. Pressupor que a inflamação da mucosa nasal decorrente de rinite alérgica seja um fator de risco para o desenvolvimento de RSA é tentador e parece lógico.³⁶⁸ Apesar disso, de acordo com EPOS-2020, parece haver poucas evidências para definir RA como fator de risco para o desenvolvimento de RSA.³⁶⁹ Uma revisão sistemática publicada em 2014, não encontrou evidências que correlacionassem RSA com RA.³⁷⁰ Já em 2020, outra revisão sistemática em crianças correlacionou a RA com maior predisposição a infecções virais em vias aéreas, como a RSA.³⁷¹

A alergia pode provocar inflamação da mucosa nasal prejudicando a função da barreira epitelial bem como da depuração mucociliar e, além disso, deficiência secundária de resposta imune local. A mucosa não tem somente função de barreira mecânica, mas também barreira imunológica, modulando a resposta imune inata pela produção de citocinas / alarminas. Além disso, mucosa inflamada pode ter aumento de expressão de moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) que é receptor de 90% dos rinovírus e deficiência na produção de interferon que tem efeito de apoptose nas células infectadas e promove fagocitose dessas células infectadas.³⁷¹

Fasce e colegas demonstraram que crianças tratadas com cetirizina tinham redução significativa na expressão de ICAM-1 nas células epiteliais, prevenindo assim uma possível recaída de infecções por rinovírus e diminuindo o número e a gravidade de infecções respiratórias recorrentes em crianças.³⁷²

Barberi e colaboradores demonstraram que crianças tratadas com imunoterapia sublingual tiveram significativamente menos infecções respiratórias do que crianças tratadas apenas com sintomáticos.³⁷³

Segundo o *International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021*, a RA contribui para RSA com grau de evidência C.³⁷⁴

Uma ressalva é que essas duas doenças podem coexistir no paciente ao mesmo tempo e, para confundir o diagnóstico, alguns sintomas se sobrepõem (ex. congestão nasal, hiposmia, pressão facial).³⁷⁴

8.5. Rinossinusite crônica (RSC)

O papel da RA na RSC como um todo - tanto na RSC sem pólipos nasais (RSCsPN) quanto na RSC com pólipos



nasais (RSCcPN) - é controversa.³⁷⁵ Segundo o *International consensus statement on allergy and rhinology: allergic rhinitis 2023* (ICAR-2023), o grau de evidência para associação de RA e RSCcPN e RA com RSCcPN é D.²⁰

Porém, estudos recentes que usaram critérios de subclassificação da RSC em fenótipos/endótipo, apontam os fenótipos de RSCcPN associados à resposta inflamatória do tipo 2 para a possibilidade de associação com alergia IgE mediada. Exemplos disso são a rinosinusite fúngica alérgica (RSFA) e a doença atópica do compartimento central (DACC).^{369,376} Para esses subtipos, ICAR-2023 classifica como grau C o nível de evidência.²⁰

Como a RA também é caracterizada pela inflamação do tipo 2 e isso a assemelha à RSCcPN eosinofílica, uma comparação entre as doenças é inevitável. Porém, apesar dessa sobreposição de vias imunológicas, os mecanismos pelos quais a alergia pode influenciar a RSC não são completamente claros.³⁷⁷

8.6. Doença Atópica do Compartimento central (DACC)

A DACC é uma variante mais recentemente descrita de RSC e está fortemente associada à alergia.²⁰ Descrita pela primeira vez por White e colaboradores em 2014 (nessa época ainda não era conhecida como DACC), esta variante inclui degenerações polipoides da concha média.³⁷⁸ A justificativa etiológica era de que alérgenos aderiam na face anterior da concha média durante o processo respiratório. Neste estudo, com somente 25 pacientes, todos testaram positivo para aeroalérgenos. Tais dados foram confirmados por Hamizan e colaboradores em estudo posterior e com número maior de pacientes.³⁷⁹

Brunner e colegas documentaram maior associação de sensibilização a alérgenos em pacientes com alterações isoladas da concha média do que naqueles com polipose difusa.³⁸⁰ Posteriormente, DeGaudio, em 2017, publicou uma descrição clínica adicional desta doença, incluindo formas mais avançadas demonstrando que outras estruturas centrais, incluindo o septo nasal póstero-superior, conchas médias e conchas superiores, estão envolvidas.³⁸¹ Neste estudo a quase totalidade dos pacientes manifestaram sensibilização a alérgenos inaláveis e foi introduzido o termo: “doença atópica de compartimento central”.³⁷⁴

Estudo sobre achados radiológicos associados à DACC documentou que um padrão central de doença da mucosa tinha maior associação com alergia.³⁸² No geral, este padrão central de alterações inflamatórias demonstrou ter uma elevada associação com alergia.

8.7. Rinosinusite fúngica alérgica

Os fungos estão presentes em quase todas as fossas nasais dos indivíduos saudáveis sem causar doenças. Em indivíduos imunocompetentes, eles podem se tornar patogênicos quando a depuração mucociliar estiver comprometida propiciando que se multipliquem e formem uma bola fúngica.³⁶⁹

A resposta imune a essa bola fúngica é de forma semelhante a reação de corpo estranho no seio paranasal acometido (sem IgE específico envolvida). Porém, uma

outra situação é possível em indivíduos predispostos: resposta imune de hipersensibilidade pode ocorrer. Assim, os fungos podem induzir uma forte resposta imune Th2 e, conseqüentemente, levar a um fenótipo inflamatório polipoide, conhecido como rinosinusite fúngica alérgica (RSFA).³⁶⁹

A RSFA é um subtipo não invasivo de RSCcPN que está associada a hipersensibilidade IgE específica aos fungos.³⁸³ Os critérios mais aceitos são os 5 elementos estabelecidos por Bent e Kuhn:³⁸⁴ 1- Presença de pólipos nasais, 2- hipersensibilidade mediada por IgE para fungos (teste cutâneo ou sérico), 3- mucina eosinofílica (comumente há intensa degranulação eosinofílica com formação de cristais de Charcot-Leyden), 4- presença de estruturas fúngicas não invasivas e 5- alterações radiológicas características da presença de fungos, como hiperdensidades compactas nos seios paranasais.³⁷⁶

Portanto, de acordo com critérios citados acima, todos os pacientes com RSFA são alérgicos a fungos.³⁸³ A atopia é uma condição pré-definidora e doenças alérgicas como rinite alérgica muito comuns nesse grupo.³⁶⁹ Entretanto, não se deve confundir rinite alérgica a fungos com RSFA.³⁸⁴

8.8. Hipertrofia adenoideana e rinite alérgica.

A hipertrofia da tonsila faríngea (adenóide) é considerado patológica quando causa sintomas de obstrução da nasofaringe.³⁸⁵ Como as adenóides diminuem naturalmente durante a adolescência, as crianças com idade entre 1 e 6 anos são mais comumente afetadas por doenças adenoideanas.^{20,385}

As causas de hipertrofia adenoideana em crianças não são totalmente conhecidas.³⁸⁶ Eles estão provavelmente associados a reações imunológicas, fatores hormonais e genéticos.³⁸⁷ Refluxo gastroesofágico em recém-nascidos e crianças mais novas podem contribuir para hipertrofia adenoideana bem como tabagismo passivo.^{387,388}

A pergunta que se faz há muito tempo é: a alergia pode propiciar a hipertrofia adenoideana? Muitos estudos avaliaram a associação entre hipertrofia adenotonsilar e alergia, mas muitas vezes chegaram a resultados inconclusivos.³⁸⁹

Em uma revisão sistemática, De Corso e colaboradores constataram algumas falhas nos trabalhos anteriores, tais como falta em diferenciar hipertrofia adenotonsilar de tonsilite recorrente, a não discriminação da hipertrofia adenotonsilar de hipertrofia adenoideana isolada e de hipertrofia tonsilar isolada.³⁸⁹ Corrigindo essas falhas, essa revisão sistemática confirmou uma ligação entre alergia e a hipertrofia adenotonsilar e hipertrofia adenoideana isolada; enquanto os estudos descreveram uma correlação principalmente negativa entre alergia e hipertrofia tonsilar isolada.

Segundo ICAR 2023, correlação de rinite alérgica e hipertrofia adenoideana apresenta grau C de evidência.²⁰

8.9. Doença laringea e rinite alérgica

RA e alergia a inalantes têm sido associadas a doenças laringeas; no entanto, a compreensão do seu papel preciso na doença laringea é limitada.³⁸⁸



A laringite alérgica apresenta-se por inflamação laringea induzida por alérgenos, manifestando com sintomas de tosse, disfonia, pigarro, edema laringeo e *globus*.^{20,388}

Estudo de coorte nacional sul-coreano sobre o risco de doença laringea em paciente com RA confirmou ser a RA um fator de risco.³⁹⁰

A correlação entre RA e laringite pode ser atribuída aos seguintes mecanismos: 1- reação inflamatória direta na laringe, 2- aumento da produção de muco e sua passagem pela laringe e 3- edema secundário nas pregas vocais.³⁹⁰

A laringite alérgica associada à RA pode ser difícil de distinguir entre outras doenças inflamatórias, como o refluxo laringofaríngeo (RLF). Os achados da laringe no RLF e na laringite alérgica podem ser semelhantes. Edema e eritema laringeo e muco espesso excessivo são frequentemente observados. No entanto, o muco endolaringeo espesso pode predizer alergia.²⁰

Segundo artigo de revisão recentemente publicado os autores sugerem que a sensibilização alérgica deve ser considerada no diagnóstico diferencial de pacientes com sintomas de laringite crônica e o RLF não deveria ser o único diagnóstico aventado.³⁹¹

Segundo ICAR-2023, associação de RA e laringite alérgica é grau de evidência C.²⁰

8.10. Asma (associação com RA e não alérgica)

O conceito de que as vias aéreas superiores e inferiores fazem parte de uma mesma unidade anatômica e funcional é consolidada e cientificamente sustentada.¹⁵³

A presença concomitante das doenças rinite e asma e características desta relação foram documentadas pela iniciativa *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* (ARIA) em diretriz internacional publicada pela primeira vez 2001.¹⁵³ Entre outros objetivos, a Diretriz ARIA reforça o conceito das vias aéreas unidas e propõe a disseminação deste conhecimento entre generalistas e especialistas, além da uma abordagem terapêutica padronizada da rinite.¹⁵³

Passados mais de 20 anos desta hipótese, o mesmo grupo tem recentemente discutido que rinite associada à asma é diferente da rinite isolada, e postulado como a “Hipótese ARIA-MeDALL”. A “Hipótese da Barreira Epitelial”, é um conceito recente que propõe que doenças das vias aéreas superiores e inferiores, doenças alérgicas de pele, intestino e neuropsiquiátricas são multimorbididades que andam juntas. Isto tem sido demonstrado por: a) observações clínicas que levaram à ARIA; b) novos *insights* sobre polissensibilização e multimorbididade; c) avanços em *mHealth* para novas definições de fenótipos; d) confirmação em estudos epidemiológicos; e) descobertas genômicas, f) abordagens de tratamento e g) novos conceitos sobre o aparecimento de rinite e multimorbididade. Esta hipótese tem definido novos fenótipos, que incluem um fenótipo extremo “alérgico” (asma) que combina asma, rinite e conjuntivite. A rinite isolada e a multimorbididade da rinite e da asma representam duas doenças distintas com as seguintes diferenças: a) histórico genômico e transcriptômico (receptores *Toll-Like* e IL-17 apenas para rinite como doença local; IL-33 e IL-5 para alérgicos e não alérgicos multimorbididade como doença sistêmica), b) padrões de sensibilização a alérgenos (mono ou pauci-sensibilização versus polissensibilização), c) gravidade dos sintomas e d) resposta ao tratamento.³⁹²

8.11. Dermatite atópica

O curso natural das doenças atópicas pode ser caracterizado por uma sequência progressiva de sinais clínicos que podem se iniciar já nos primeiros meses de vida com dermatite atópica (DA), alergia alimentar e na evolução abranger as vias respiratórias com asma e RA, com predominância de alguns sintomas mais do que outros, a denominada marcha atópica.³⁹³

A DA pode ser definida como uma doença cutânea inflamatória crônica comum, de etiologia multifatorial, que se manifesta clinicamente com intenso prurido e com lesões eczematosas recorrentes, xerose e liquenificação. Tem início predominantemente em menores de dois anos, com antecedentes familiares de atopia e muitas vezes é o início da marcha atópica.³⁹⁴ Na maioria das vezes seu diagnóstico é clínico e com critérios muitas vezes pouco utilizados na prática clínica como os critérios de Hanifin & Rajka de 1980 e critérios diagnósticos do grupo de trabalho do Reino Unido de 1994, entre outros.^{395,396}

Em suas formas mais graves e de início precoce a DA pode persistir e atingir o adulto e sendo frequentemente associada à alergia alimentar, asma e rinite alérgica.^{397,398}

Muitos pacientes melhoram da DA e se tornam assintomáticos na adolescência quando a RA já predomina atingindo prevalências de até 60% dos adultos atópicos acompanhados após 15 anos por Mortz e colegas.³⁹⁹

De maneira geral, mesmo com variações populacionais e de grupos etários em diferentes tipos de estudos, a última diretriz internacional de RA concluiu, com base em estudos prospectivos, transversais, de base populacional e observacionais, que existe uma associação entre RA e DA com risco de 2 a 4 vezes maior de RA em pacientes com DA.²⁰

8.12. Alergia alimentar

A suspeita de alergia Alimentar (AA) é uma situação frequente em crianças e pode ser desencadeada por mecanismos IgE-mediado ou não-IgE mediado. Nos casos IgE-mediados, muitas vezes a história pode ser sugestiva, mas a presença da IgE aos alérgenos se mostra negativa, ou vice-versa. Nesses casos a provocação oral com o(s) alimento(s) suspeito(s) se faz necessária para o adequado diagnóstico da AA, evitando assim a exclusão de alimentos que podem ser nutricionalmente importantes para as crianças.⁴⁰⁰

A presença de sensibilização alérgica precoce, antes dos dois anos de idade, tem sido relacionada ao desenvolvimento de várias doenças alérgicas incluindo a RA na criança. Mais recentemente foi observado em estudos de coorte que o encontro de sensibilização a alimentos associada a aeroalérgenos mostra maior risco no desenvolvimento de asma e RA.⁴⁰¹⁻⁴⁰⁴

Muitos estudos transversais e mesmo longitudinais apontam para o que é chamado de “marcha atópica”, que mostra o aparecimento de novas alergias ao longo dos anos de vida da criança. Em geral essa marcha se inicia com DA e/ou AA e gradualmente se desenvolve a asma (A), RA e mais recentemente tem sido incorporada nessa evolução a esofagite eosinofílica. A sequência nem sempre ocorre dessa forma, podendo haver diferentes doenças iniciais e evoluções, algumas doenças alérgicas se resolvendo



gradualmente ou se tornando pouco sintomáticas e a RA tendendo a ser a alergia sintomática que mais predomina após a adolescência.⁴⁰⁵

A prática antiga da exclusão de alimentos alergênicos (leite de vaca, ovo, amendoim e peixes) na gestante, nutriz e mesmo na criança de risco não mostrou ser benéfica no desenvolvimento das alergias. Atualmente acredita-se que a introdução precoce de determinados alimentos alergênicos (amendoim, ovo, leite) pode inclusive reduzir a evolução para AA e outras doenças alérgicas na infância.^{393,406}

Agênética familiar, isoladamente, não é capaz de explicar a marcha atópica, sendo que a epigenética, interferência por fatores ambientais e a microbiota têm se mostrado importantes nessa evolução. A presença concomitante de DA e AA parece ser mais relacionada à evolução da marcha atópica para a via respiratória com o envolvimento da quebra de barreira da pele, o aumento das alarminas (TSLP, IL-25 e IL-33), redução de filagrinas e as alterações do microbioma.^{393,407} No caso da RA muitas vezes a criança mais velha e o adolescente podem não expressar mais a DA ou a AA do início da infância.^{393,407}

Independente da marcha atópica devemos lembrar que alguns alimentos podem desencadear sintomas diretamente na mucosa oral e nasal, como o que ocorre na síndrome da alergia oral (SAO) ou síndrome alérgica pólen-alimentos. Essa síndrome se inicia pela produção de IgE específica aos pólenes e que apresentam reação cruzada com várias proteínas homólogas presentes em algumas frutas, vegetais e castanhas. A mais conhecida reação cruzada pólen-fruta é a relacionada à presença do maior alérgeno do pólen da bétula (Bet v 1) e o alérgeno da maçã (Mal d 1). Sua prevalência é variável com a região geográfica de países com predomínio de polinização, sendo entre 4% e 20% entre as crianças, atingindo até 58% entre os adultos dessas áreas. Manifestações anafiláticas são mais raras, mas podem atingir de 2% a 10%.^{408,409} Apesar de pouco comum no Brasil essa reação deve ser lembrada quando sintomas transitórios de prurido oral e/ou nasal, angioedema local e raramente sintomas sistêmicos ocorrem não só com frutas, mas também com vegetais, legumes e castanhas (cenoura, salsão, soja, amendoim, banana, tomate, abobrinha, entre outros) em pacientes que vivem em áreas de polinose. No Brasil, com predominância quase exclusiva de sensibilização a pólenes de gramíneas, com pouca presença ou ausência de árvores exóticas com potencial alergênico, o risco de SAO é menor do que onde bétula é comum. Avaliação por questionário entre alergistas do Sul de Brasil, identificou SAO que repetiu de modo diverso, em 57 oportunidades, entre os estudados. Os cinco principais alimentos responsáveis foram: melancia 9 (39%), banana e pêssego 6 (26%), abacaxi 5 (22%), e abacate 4 (17%). Associam-se aqui 2 (9%), com mel de abelhas, relacionado à provável presença de pólenes.

O diagnóstico da SAO requer uma história típica e repetitiva, auxiliado pela presença de IgE específica para pólenes e frutas/alimentos (muitas vezes utilizando a técnica de “prick-to-prick” (pela falta de extratos alergênicos disponíveis para realização do teste de punção) e em alguns casos pelo teste de provocação oral. O cozimento pode alterar a conformação de vários alérgenos alimentares que deixam de provocar sintomas e podem dificultar o diagnóstico se não utilizados na forma natural. Mais recentemente a pesquisa de componentes específicos

(CRD - *component-resolved diagnostics*) pode ser útil no diagnóstico da reação cruzada entre esses alérgenos.

A exclusão do alimento e o maior cuidado e intensificação do tratamento da RA na estação de polinização são indicados. A imunoterapia com pólenes pode auxiliar na redução dos sintomas em casos específicos, não sendo recomendada de rotina.^{408,409}

Os estudos transversais e de coorte mostram a associação entre AA e a evolução para RA na marcha atópica em especial com alergia ao amendoim e a peixes, cuja persistência é mais comum.^{410,411} A AA IgE-mediada a vários alimentos pode apresentar, dentro do seu espectro clínico, sintomas de RA. Os sintomas mais comuns na AA incluem manifestações cutâneas (urticária aguda, eritema, angioedema), gastrintestinais (diarreia, náuseas, vômitos, dor abdominal, prurido oral), das vias aéreas (coriza, lacrimejamento, congestão nasal, ocular, prurido nasal/ocular, espirros, sibilos, tosse, estridor, rouquidão) e mais raramente e associados ao quadro de anafilaxia, alterações cardiovasculares e neurológicas (hipotensão, vertigem, síncope, taquicardia). Os sinais e sintomas aparecem dentro de minutos a poucas horas e raramente a AA se manifesta única e exclusivamente por sintomas nasais ou das vias aéreas inferiores.^{410,411}

8.13. Tosse como sintoma da rinite

Ainda se debate se a rinite pode ser a causadora, isoladamente, de tosse crônica em pacientes adultos e pediátricos.⁴¹² Dados epidemiológicos são ainda mais escassos, especialmente pela dificuldade de evidenciar a rinite como causadora da tosse em indivíduos onde a asma possa ser uma realidade.^{412,413}

Dados coletados pelo Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (ISAAC) apontou a associação entre rinite e tosse noturna, sendo essa ainda mais significativa em crianças que não tinham asma (OR ajustado [IC 95%]: 3,65 [3,36-3,97] em crianças entre 6 e 7 anos, 3,05 [2,79-3,32] naqueles entre 13 e 14 anos e 2,69 [2,51-2,88] naqueles com idade entre 16 e 17 anos), demonstrando uma estreita associação entre rinite e tosse noturna em crianças pequenas e adolescentes, sendo que esse efeito foi independente da asma.⁴¹³

A hipótese, anteriormente aventada, para explicar a relação da tosse com a rinite, pela estimulação direta da mucosa nasal, tem sido abandonada, uma vez que estudos comprovaram que a ativação sensorial diretamente à mucosa nasal não foi capaz de iniciar a tosse.^{412,414} Vale ressaltar que outros mecanismos, que não a estimulação local propriamente dita, como o gotejamento pós-nasal, a microaspiração de aerossol inflamatório e o déficit das funções nasais com inalação de frio e seco, podem estar envolvidos na gênese da tosse na rinite.^{412,413}

O mecanismo, atualmente mais aceito, é o da sensibilização do reflexo da tosse, como um *up-regulation* deste reflexo, onde o limiar de ativação do mesmo estaria reduzido e estímulos menos intensos seriam suficientes para causar ou intensificar a tosse.^{415,416}

O limiar de sensibilidade do reflexo da tosse é medido por inalações de concentrações crescentes de um irritante em aerossol, comumente capsaicina ou soluções ácidas,^{414,416} e definido como a mais baixa concentração do irritante



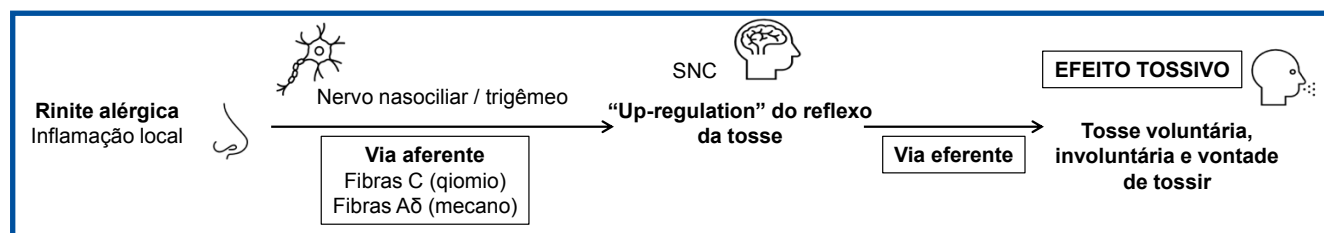


Figura 4. Representação esquemática simplificada do mecanismo de tosse na rinite alérgica. Adaptado de Rouadi PW.⁴¹⁵

necessária para provocar um número predeterminado de tosse (2 e 5 episódios, C2 - C5).⁴¹⁶

A sensibilidade do reflexo da tosse à capsaicina inalada está aumentada em pacientes adultos com RA com função pulmonar normal e aumentou ainda mais durante a estação do pólen em pacientes sensíveis ao pólen⁴¹⁷ e também em resposta à inalação de ar quente umidificado.⁴¹⁸

Exposições repetidas ao alérgeno induzem a inflamação da mucosa nasal, com liberação de mediadores inflamatórios e estes estimulariam a via neural em múltiplos níveis. Não se sabe, exatamente, quais nervos aferentes medeiam a sensibilização do reflexo da tosse a partir do nariz. Acredita-se que os corpos celulares desses nervos sejam provavelmente os neurônios aferentes primários localizados nos gânglios trigêmeos e que se projetam na mucosa nasal. Esta via aferente seria representada por fibras C (quimiorreceptores, que expressam TRPV1) sensíveis à capsaicina e à histamina e às Fibras Aδ (mecanorreceptores), dando início a um circuito que envolverá o SNC e a via eferente, culminando no “efeito tossidor”, caracterizado pela tosse voluntária, involuntária e vontade de tossir (**Figura 4**).^{412,415,416}

Essa “comunicação neuroimune” e seu envolvimento na patogênese da tosse na RA, tem sido destaque na literatura.

A ideia seria que o desenvolvimento da hiperresponsividade nasal seja ligado à modulação e reflexos das células imunológicas, onde a formação de “reflexos axonais” e “sensibilização central” promoveriam o desenvolvimento de “inflamação neurogênica”. Na última década, no nível da ciência básica, a investigação da tosse tem sido dedicada a estudar a “plasticidade da tosse”, ou seja, a modulação da resposta reflexa tanto nos níveis periférico quanto central.^{412,415,416,419,420}

Com esse conhecimento clareado, estudos mostraram que o tratamento da inflamação nasal com corticosteroides locais, antagonistas de receptor de leucotrieno cis-LT1 ou rutinoscorbina oral diminuíram significativamente a magnitude dos sintomas nasais, levando à dessensibilização do reflexo da tosse aos valores pré-doença.^{412,415,416,419,420}

Na prática, o sucesso para tratar a tosse associada à rinite seria atingido ao “dessensibilizar” o reflexo da tosse pelo controle da inflamação local. Corticosteroides locais, anti-histamínicos ou antagonistas de receptor de leucotrieno cis-LT1 atuam na maioria dos sintomas nasais, reduzindo a secreção e a extensão da obstrução nasal, influenciando, portanto, em todos os mecanismos discutidos.^{412,415,416,419,420}

9. Tratamento

9.1. Medidas não farmacológicas

9.1.1. Evitar a exposição e higiene do ambiente

A RA afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo, e é uma preocupação de saúde em todo o mundo.⁴²¹ O desenvolvimento de RA em pessoas com tendências atópicas, é fortemente influenciado por sua exposição a vários fatores ambientais internos e externos.⁴²² Daí a preocupação de se estabelecerem medidas efetivas para o controle dos fatores ambientais, em especial intradomiciliares.

9.1.1.1. Ácaros domiciliares e seus alérgenos

A onipresença de ácaros da poeira doméstica e de seus alérgenos nas partículas de poeira nas camas, nos carpetes

e nos estofados, os evidencia como sendo a mais importante fonte de alérgenos domiciliares. As espécies de ácaros mais frequentes nos domicílios brasileiros são: *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Blomia tropicalis*.⁴²³ À predominância de APD, soma-se a elevada prevalência de sensibilização acarina de forma globalizada.⁴²⁴

Assim como os alérgenos de baratas, e diferentemente dos animais domésticos, os alérgenos de APD são carregados em partículas grandes que se depositam rapidamente em superfícies (após 15 minutos), e portanto, o uso de purificadores de ar tem efeitos limitados no seu controle.⁴²⁵

Os APD produzem e excretam numerosos alérgenos no ambiente, incluindo cisteínas proteases como *Der p 1*, *Der p 2* e serinas proteases como *Der p 3*, 6 e 9. Existe reatividade cruzada entre os alérgenos de várias espécies de ácaros (Dp e Df) e devido aos ácaros serem membros da família artrópoda, contêm tropomiosina (*Der p 10*), que



apresenta reatividade cruzada com outros artrópodes, como crustáceos e baratas.⁴²²

Dentre os mecanismos pelos quais os alérgenos de APD podem suscitar reações alérgicas e inflamatórias ou mesmo facilitar a sensibilização a outros alérgenos, incluem-se a ruptura das tight junctions epiteliais, a ativação do sistema imunológico inato e adaptativo e a promoção de resposta do tipo Th2.^{426,427}

Reduzir a concentração de APD e de seus alérgenos é a primeira linha de medidas que devem ser instituídas e o foco deve ser dirigido para os colchões e as roupas de cama. Os colchões são considerados o maior reservatório de alérgenos de APD, por serem o local onde os indivíduos passam grande parte do tempo.⁴²⁸ Capas impermeáveis para colchões e travesseiros servem para manter os ácaros e seus alérgenos longe do contato das vias aéreas. As melhores capas antiácaros são de tecidos com poros suficientemente pequenos para não permitir a passagem de APD e de seus alérgenos (< 10 micras), mas que possibilitem a passagem de vapor, dando mais conforto ao usuário. Capas com poros < 6 micras são capazes de bloquear também a passagem de alérgenos de gato, *Fel d 1*.⁴²⁹

A lavagem semanal das roupas de cama com água quente remove novos alérgenos e são medidas acaricidas. A água morna já propicia a retirada da maioria dos alérgenos de APD, sem o risco de queimaduras.⁴³⁰ Uma estratégia acaricida eficaz é a secagem das roupas em secadora.⁴³¹

Os APD sobrevivem em ambientes úmidos, pois são uma fonte de água para eles e a redução da umidade para níveis de 45% ou menos reduz drasticamente a proliferação acarina.⁴³² Se a umidade intradomiciliar aumentar por pelo menos 1,5 horas por dia, como ocorre durante o cozimento de alimentos ou durante o banho, os ácaros conseguem sobreviver. Se a umidade elevada no domicílio persistir por 3 hs/dia, os ácaros conseguem depositar seus ovos no ambiente. Para a determinação da umidade intradomiciliar, os indivíduos devem possuir um higrômetro no ambiente.⁴²²

A segunda linha de intervenções inclui a atuação em tapetes e em estofados. A aspiração semanal é essencial na prevenção do acúmulo de alérgenos de APD e de outros aeroalérgenos. A aspiração não remove todos os APD vivos, mas remove seus alérgenos em forma de partículas fecais.⁴³³

O uso de acaricidas e de ácido tânico tem efeitos limitados e são de difícil uso. Os acaricidas matam os ácaros de superfície quando aplicados em carpetes, e em superfícies de colchões e estofados. Entretanto, além de uma modesta queda na quantidade total de alérgenos de APD, os efeitos perduram por no máximo três meses.⁴²²

Medidas físicas como o congelamento, o aquecimento e a dessecação são apenas teóricas, sem comprovação científica.

9.1.1.2. Animais de estimação (*furry pets*)

Os animais de estimação mais comuns são os gatos e cães, embora observe-se a presença em alguns domicílios de hamsters, porcos, calopsitas entre outros. Os alérgenos dos animais domésticos são carregados ao ambiente em partículas pequenas e grande parte permanece em suspensão no ar, mesmo sob pouca movimentação no ambiente. Os alérgenos principais de cão e de gato, *Can f 1* e *Fel d 1*, respectivamente, em países desenvolvidos, são onipresentes nas residências e em ambientes públicos,

muito provavelmente pela transferência passiva das roupas do contactante com o animal, para outros ambientes.⁴³⁴ Portanto, a alergia a essas proteínas é considerada um problema de saúde pública.⁴³⁵

Fel d 1 é produzido nas glândulas sebáceas, anal e salivares e transferido aos pelos pelas lambidas do animal.⁴³⁶ Enquanto o *Fel d 1* suspenso no ar é principalmente associado a partículas grandes (>9 µm), por volta de 23% da porção suspensa é carregada em pequenas partículas (<4,7 µm diâmetro) que permanecem no ar por dias.⁴³⁷ De todo modo, casas onde haja um animal doméstico apresentam níveis muito maiores de alérgenos do que residências sem pets. Observa-se uma grande variabilidade nos níveis de *Can f 1* de acordo com a raça do animal, mas não há evidências que exista uma raça de cães hipoalergênica.⁴³⁸

Entre as intervenções ambientais no controle de alérgenos de animais domésticos, a primeira recomendação seria a de não manutenção do animal na residência do paciente. Esta atitude reduz significativamente a concentração de alérgenos e se associa à queda na hiper-responsividade das vias aéreas, com redução na dose de corticosteroide inalado para controle.⁴³⁹ A redução substancial dos níveis de alérgenos de pets no ambiente pode demorar até seis meses, pela capacidade do alérgeno em questão permanecer em suspensão e também aderido às superfícies. É preciso que o médico tenha sensibilidade ao propor a separação do animal já que muitas vezes isto é impossível. Deste modo, outras recomendações (com menor eficácia) se seguem, como a manutenção do animal fora do dormitório do paciente e o uso de purificadores de ar de alta potência e com filtros HEPA.⁴²⁵ É necessária a observação de que o purificador utilizado não cause a movimentação de partículas já assentadas em superfícies, para o ambiente.⁴⁴⁰

A relação entre a exposição a alérgenos de gato e a sensibilização alérgica é complexa. Algumas variáveis neste caso são relacionadas ao alérgeno em si, como a sua atividade biológica, o momento do contato, a duração e a intensidade da exposição.⁴⁴¹ Um estudo recente encontrou uma conexão entre a exposição a alérgenos de *pets* na infância e modificações epigenéticas, com menor probabilidade do desenvolvimento de RA em pré-escolares.⁴⁴² A principal explicação no que se refere à prevenção de alergia em crianças expostas a cães e a gatos nos primeiros anos de vida é que a exposição precoce a quantidades grandes de aeroalérgenos poderia treinar o sistema imunológico a se tornar tolerante (ao alérgeno em questão).⁴⁴³

9.1.1.3. Baratas

As baratas germanica e americana são comuns em áreas urbanas e produzem os alérgenos principais *Bla g 1*, *Bla g 2* e *Per a 1*, respectivamente.

As medidas no manejo integrado desses insetos incluem o fechamento dos ralos e frestas, eliminação de fontes de água e alimentos e a aplicação de iscas e produtos licenciados para uso.⁴⁴⁴

9.1.1.4. Fungos

Os fungos mais detectados nas residências são: *Cladosporium spp*, *Penicillium spp*, *Aspergillus spp* e



algumas espécies de *Alternaria spp.*⁴⁴⁵ os gêneros *Alternaria* e *Cladosporium* também são encontrados em ambientes externos. A sensibilização e a exposição aos fungos são associadas ao desenvolvimento de asma e de rinite, assim como "epidemias" de crises de asma.⁴⁴⁶

As medidas para o controle de fungos nos domicílios envolvem uma boa ventilação, ambientes ensolarados, limpeza de fungos visíveis com cloro e o controle da umidade intradomiciliar. Este controle pode ser feito com purificadores de ar com filtro.⁴⁴⁶

9.1.1.5. Poluentes

As mudanças climáticas e os poluentes podem alterar a fisiologia das plantas, resultando em maior duração de polinização além de polens mais alergênicos.⁴⁴⁷ Estes fatores podem aumentar a sensibilização dos pacientes e os sintomas dos pacientes alérgicos.

Os poluentes do ar mais comuns em áreas urbanas são o dióxido de nitrogênio (NO₂), o ozônio (O₃) e materiais particulados (PM, enquanto o dióxido de enxofre (SO₂) origina-se de atividades industriais e de fontes de energia do tráfego (combustão de carvão e de petróleo).

Estima-se que a exaustão de diesel represente até 80% do material a que o homem é exposto.⁴⁴⁸ As exposições a elementos do ambiente, consideradas como "o exposoma", afetam sobremaneira o equilíbrio das mucosas.⁴⁴⁹ A poluição do ar, os materiais particulados da exaustão do diesel (DEP), poluentes do ar relacionados (TRAPs), O₃, NO₂ e SO₂ podem ocasionar irritação nas mucosas, aumento de permeabilidade mucosa (quebra de barreira) e prejuízo do transporte mucociliar, facilitando a penetração de alérgenos e maior interação com células do sistema imunológico.⁴⁵⁰

Os indivíduos com RA apresentam hiper-reatividade nasal, tornando-os mais responsivos a irritantes inalatórios. O fumo gera muito material particulado (PM) no ambiente, assim como os fogões a gás, sendo estas as maiores fontes de NO₂ intradomiciliar.

As intervenções nos domicílios para diminuição de PMs passam pelas orientações de abandono do fumo. Quando isto não é possível, orienta-se quanto ao uso de purificadores de ar com filtro HEPA. Reduções em NO₂ podem ser conseguidas com a colocação de fornos e fogões a gás para ambiente externo ou trocar para fogões elétricos.

Muitos estudos controlados mostram a importância do controle ambiental a aeroalérgenos em indivíduos previamente sensibilizados, com asma e/ou rinite. Há evidências da menor exposição a alérgenos quando são usados métodos multifacetados com combinação de técnicas no controle ambiental. Estas técnicas envolvem intervenções repetitivas e sequenciais e devem ser recomendadas para pacientes sensibilizados aos APD, com manifestações alérgicas. As intervenções combinadas para diminuir os alérgenos de APD dos ambientes incluem a manutenção da umidade interna de 35% a 50%, a lavagem semanal das roupas de cama para remover ácaros e alérgenos, a aspiração regular (filtros HEPA), o uso de capas especiais em colchões e em travesseiros e os purificadores de ar (filtros HEPA), quando necessários.⁴²²

9.1.2. Lavagem Nasal

A lavagem nasal com solução salina tem sido usada empiricamente há séculos para o tratamento de diversas afecções nasais e sinusais. Por ser método barato, prático e bem tolerado tornou-se muito difundido, e nos últimos anos houve interesse crescente em se estudar os seus mecanismos de ação. O principal e mais claro é a limpeza das cavidades nasais, facilitando a remoção de secreções patológicas e promovendo consequentemente alívio sintomático aos pacientes.³⁶⁹

Nas rinites inflamatórias e alérgicas, a lavagem nasal também promove a remoção de mediadores inflamatórios presentes no muco nasal e de alérgenos presentes na cavidade nasal, diminuindo assim o estímulo alérgico.³⁶⁹ O uso regular de soluções salinas nasais melhora os sintomas nasais, o tempo de depuração mucociliar e a qualidade de vida dos pacientes com rinite alérgica.²⁰

As soluções salinas para uso nasal diferem umas das outras em relação à osmolaridade, podendo ser hipotônicas (<0,9%), isotônicas (0,9%), ou hipertônicas (>0,9%, sendo as mais usadas aquelas a 2% e 3%). Além disso, o pH pode ser ajustado, sendo que o ideal é que ele se mantenha neutro ou levemente alcalino (entre 7 e 9). O soro fisiológico (água e cloreto de sódio apenas, a 0,9%) tem o pH ao redor de 6, ou seja, levemente ácido.^{20,369,374}

De uma maneira geral, a solução mais amplamente utilizada é a isotônica, que garante um bom efeito de limpeza, umidificação e certo efeito descongestionante da mucosa sendo a mais confortável no uso, já que não provoca ardência nasal. A lavagem nasal com solução hipertônica também provoca um efeito de aumento na depuração mucociliar e alguns estudos afirmam que este efeito é superior ao da solução isotônica, mas é incerto se esta superioridade *in vitro* se traduz em superioridade clínica. As soluções hipertônicas também têm um efeito superior na umidificação da mucosa, já que provocam o transporte de moléculas de água das células da mucosa nasal do meio intracelular para o extracelular. Pelo mesmo motivo, o efeito descongestionante é mais intenso por redução do edema da mucosa. Por outro lado, o uso em pacientes sem edema, e/ou por tempo prolongado, pode causar desidratação e irritação da mucosa. Assim, o uso de solução hipertônica costuma ser reservado a pacientes com edema intenso (ex. rinosinusite aguda, rinite medicamentosa) ou necessidade de umidificação intensa (ex. presença de crostas), e normalmente por tempo menor (dias a poucas semanas).^{451,452}

A grande limitação no uso das soluções hipertônicas é o desconforto dos pacientes, principalmente ardência, mais intenso à medida que se aumenta a concentração de sódio. A faixa etária dos pacientes também é um fator importante, já que de maneira geral as crianças são menos aderentes ao uso da solução hipertônica. Para o tratamento da rinite, as soluções isotônicas e com um pH neutro ou tamponadas com um pH levemente alcalino se mostraram melhores para os sintomas nasais e a função mucociliar do que as hipertônicas,⁴⁵¹ principalmente para o uso a longo prazo.

Em relação ao volume, a lavagem nasal pode ser de baixo ou alto volume, sendo que se considera alto volume para adultos quando se utiliza ao redor de 100 ml por narina. Até o momento não existem ensaios clínicos randomizados e controlados por placebo que tenham comparado os efeitos



no tratamento da rinite quando se utiliza lavagem por *spray* ou por dispositivos de alto volume. Levando-se em conta que a secreção nasal de pacientes com rinite costuma ser fluida e de fácil eliminação, a lavagem mais recomendada é aquela que o paciente se sente bem em realizar, facilitando a adesão ao tratamento.

Uma recente meta-análise confirmou os benefícios da lavagem nasal no controle dos pacientes com rinite, inclusive em associação com tratamento medicamentoso, pois a associação de lavagem e *sprays* de corticoide foi superior ao uso isolado da medicação.⁴⁵³ A lavagem nasal com solução salina também desempenha papel importante na prevenção, pois pode promover substancial redução no uso de medicações para controle do quadro, sendo que a melhora dos sintomas pode se assemelhar ao uso de anti-histamínicos.¹⁹ Portanto, o uso regular de soluções salinas nasais pode contribuir para a diminuição dos episódios de rinite, prevenindo a recorrência da doença.

Em resumo, considerando que até o presente momento há diversos estudos demonstrando benefício de uso das lavagens nasais em pacientes com rinite alérgica, o seu emprego é fortemente recomendado para estes pacientes.^{20,451,454}

9.1.3. Probióticos

De acordo com a hipótese da higiene, sinais provenientes da exposição ambiental (ambiente rural, de fazenda) e microbiota contendo bactérias mais abundantes e diversificadas, proveriam sinais intensos para o desenvolvimento de resposta regulatória (tolerância), enquanto o ambiente urbano e/ou uma microbiota “ocidentalizada” não induziriam este tipo de resposta, direcionando o balanço imunológico para uma resposta inflamatória. Tolerância promove uma resposta imune saudável, enquanto que na sua ausência desenvolve-se um perfil inflamatório que pode originar uma doença inflamatória das vias aéreas, como rinite alérgica e asma.^{455,456}

Os probióticos induzem efeitos imunomoduladores no tecido linfóide associado ao intestino. O microbioma intestinal e o sistema imunológico interagem por células dendríticas, células T reguladoras, metabólitos bacterianos e citocinas. A exposição aos probióticos induz uma resposta Th1 via IL-12, IFN- γ , com regulação positiva de células Treg via IL-10 e TGF- β . Além disso, a via Th2 associada à alergia é suprimida pela regulação negativa de IL-4, tIgE, IgG1 e IgA.⁴⁵⁷

Numerosos estudos randomizados e controlados examinaram o papel terapêutico da administração de probióticos para o controle dos sintomas de RA. Várias metanálises de alta qualidade foram realizadas com dados agregados de estudos randomizados e controlados. Os resultados em crianças e adultos foram mistos.

Revisão sistemática com metanálise avaliou se o uso de probióticos em pacientes com RA era capaz de modificar o escore total de sintomas nasais (RTSS), o escore de qualidade de vida (do inglês *Rhinitis quality of life questionnaire*; RQLQ), a contagem de eosinófilos no sangue, os níveis de IgE específica e total. Um total de 2.708 pacientes foram incluídos em 30 randomizados. Os resultados da meta-análise mostraram melhora significativa nos escores de RQLQ, escores nasais do RQLQ e de RTSS no grupo tratado com probiótico. Entretanto, não houve

diferenças quanto à contagem sérica de eosinófilos, escores oculares RQLQ, escores oculares RTSS, níveis de IgE sérica total e específica.⁴⁵⁸ Assim, concluem os autores que, em comparação com o grupo placebo, a qualidade de vida e os sintomas dos pacientes com RA melhorou significativamente no grupo probiótico. No entanto, devido à evidência limitada para os resultados do estudo, a heterogeneidade da pesquisa e as diferenças nos resultados da pesquisa, mais estudos de alta qualidade são necessários.

Outra revisão sistemática com metanálise objetivou verificar a eficácia e segurança dos probióticos na RA. Vinte e oito estudos foram incluídos. Os resultados mostraram que os probióticos significativamente aliviaram os sintomas da RA, diminuíram a pontuação do RQLQ, aumentaram proporção de células T auxiliares, mas sem diferenças quanto aos níveis séricos de IgE total e específica.⁴⁵⁹ Os autores concluíram que a suplementação com probiótico parece ser eficaz na melhora dos sintomas da RA e da qualidade de vida, mas há grande heterogeneidade em alguns resultados após análise de subgrupo e os médicos devem ser cautelosos ao recomendar probióticos no tratamento da RA.

9.2. Medidas farmacológicas

9.2.1. Anti-histamínicos (Anti-H1)

Os anti-H1 são considerados medicamentos de primeira linha no tratamento da RA.^{21,275,28,460} Interferem na ação da histamina sobre as terminações nervosas sensoriais, na estimulação reflexa parassimpática das secreções glandulares, na vasodilatação e no aumento da permeabilidade pós-capilar aliviando de forma eficaz os principais sintomas da fase imediata da RA como o prurido nasal, espirros, rinorreia e sintomas oculares associados. Por outro lado, atuam pouco sobre o bloqueio nasal, sintoma característico da fase tardia da doença. Além destas ações, regulam negativamente a inflamação alérgica nasal reduzindo a expressão de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e a ativação de células epiteliais, eosinófilos, basófilos, mastócitos e células T.⁴⁶¹⁻⁴⁶³

Em função do seu mecanismo de ação são definidos como agonistas reversos da histamina, deslocando o equilíbrio do seu receptor para um estado inativo e como consequência reduzindo sua atividade constitutiva.⁴⁶⁴

São utilizados desde a década de 1940 e numerosos estudos clínicos controlados, metanálises e revisões sistemáticas têm estabelecido a sua eficácia em crianças e adultos para o alívio dos sintomas da RA, seja ela intermitente/ persistente e/ou leve/moderada.^{327,463-471}

Os anti-H1 podem ser classificados como clássicos ou de primeira geração (sedantes) e não-clássicos ou de segunda ou terceira geração (não sedantes) em função de sua passagem através da barreira hematoencefálica (BHE) e consequente atividade sobre o sistema nervoso central.⁴³¹⁻⁴⁶³

Comparado aos anti-H1 orais de primeira geração (ex: difenidramina, hidroxizina e clorfeniramina), os compostos mais novos apresentam baixa passagem através da BHE com poucos efeitos adversos sobre o sistema nervoso central, elevada potência e longa duração de ação. Além disso, têm alta afinidade pelos receptores H1, com pouco ou nenhum efeito anticolinérgico, antidopaminérgico e



antisserotoninérgico. Os efeitos colaterais da primeira geração de anti-H1 podem ser ainda mais pronunciados no idoso, onde a polifarmácia representa um problema adicional para sua utilização.^{461-463,472-474}

Levando em consideração seu excelente perfil de segurança e vantagens terapêuticas no tratamento da rinite, diferentes diretrizes baseadas em evidências recomendam que os anti-H1 de nova geração devem ser sempre priorizados em relação aos compostos mais antigos, em todas as faixas etárias.^{20,21,275,280,460,475,476}

Em 2021, instrução normativa do Ministério da Saúde, aprovou a maior parte dos anti-H1 de nova geração como formulação de venda livre (*over-the-counter*), tornando-os disponíveis sem receita médica. Esta mudança poderá promover a redução de custo destes medicamentos para os pacientes e melhorar o acesso como uma opção de tratamento para RA.⁴⁷⁷

As doses dos principais anti-H1 de segunda geração utilizados no tratamento da RA em adultos e crianças e suas características clínicas e farmacológicas estão descritas respectivamente nas **Tabelas 2 e 3**.

Além das formulações orais, os anti-H1 para uso tópico nasal e ocular são alternativas terapêuticas para o tratamento da RA e sintomas oculares associados. Os anti-H1 intranasais (INS) têm eficácia similar aos compostos orais, porém apresentam como vantagem terapêutica um início de ação mais rápido (em até 15 minutos) e maior efetividade no controle da obstrução nasal, podendo ser benéficos em alguns tipos de rinite não alérgica (ex: rinite induzida por drogas, gustatória).⁴⁷⁸⁻⁴⁸¹

A maioria dos estudos mostra que os anti-H1 INS são superiores aos corticosteroides intranasais (CIN) no controle dos espirros, prurido, rinorreia e sintomas oculares, mas menos eficazes que estes últimos na redução da obstrução

nasal. Os efeitos adversos relatados são leves e incomuns (ex: sonolência, cefaleia, epistaxe) ocorrendo em menos de 10% dos pacientes tratados com azelastina ou olopatadina. Entretanto, a adesão ao tratamento pode ser comprometida por conta do gosto amargo e alteração do paladar (digeusia).⁴⁸²⁻⁴⁸⁴

Os principais representantes deste grupo de anti-H1 são a azelastina, olopatadina e a levocabastina. Atualmente não dispomos de formulações de anti-histaminicos intranasais isoladas no mercado brasileiro, apenas o cloridrato de azelastina em combinação com o propionato de fluticasona (**Tabela 4**).

9.2.2. Descongestionantes

Os descongestionantes nasais são fármacos pertencentes ao grupo dos estimulantes adrenérgicos ou adrenomiméticos, cuja ação principal é a vasoconstrição que produz alívio rápido do bloqueio nasal na RA.⁴⁸⁵ De acordo com a via de aplicação, são divididos em dois grupos: oral (sistêmicos) e tópico nasal (intranasais).

9.2.2.1. Sistêmicos

Os compostos mais utilizados são a pseudoefedrina e a fenilefrina. Ambos, são simpaticomiméticos vasoconstritores que diferem em sua seletividade para os adrenoreceptores. Ao agirem sistemicamente podem levar a efeitos colaterais como insônia, cefaleia, nervosismo, ansiedade, tremores, palpitações, retenção urinária, aumento da pressão arterial e outros efeitos adversos.^{486,487}

Tabela 2. Principais anti-histaminicos de segunda geração de uso oral.

Anti-H1	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adultos
Cetirizina	Solução oral 1mg/ml	2 a 6 anos: 2,0 mg /12h	> 12 anos: 10 mg/dia
	Gotas 10mg/ml	6 a 12 anos: 5 mg/12h	
	Comp. 10 mg		
Levocetirizina	Gotas 5mg/ml	2 a 6 anos: 5 gotas/ 12 h	> 6 anos: 20 gotas ou 1 comprimido 1x/dia
	Comp. 5 mg		
Loratadina	Xarope 1mg/ml	Maiores de 2 anos	≥30 kg: 10 mg/dia
	Comp. 10 mg	< 30 kg: 5 mg/dia	
Desloratadina	Xarope 0,5 mg/ml	6 meses a 2 anos: 1 mg 1x/dia (2 ml ou 16 gotas)	6 a 12 anos: 2,5 mg 1x/dia (5 ml ou 40 gotas)
	Gotas 1,25 mg/ml	2 a 6 anos: 1,25 mg 1x/dia (2,5 ml ou 20 gotas)	> 12 anos: 5 mg/dia (10 ml ou 80 gotas)
	Comp. 5 mg		
Fexofenadina	Susp oral 6mg/ml	6 meses a 2 anos: 15 mg (2,5 ml)/12h	6 a 12 anos: 60 mg/dia
	Comp. 60, 120 e 180 mg	2 a 11 anos: 30 mg (5ml)/ 12h	> 12 anos: 120 mg/dia
Ebastina	Solução oral 1 mg/ml	2 a 6 anos: 2,5mg 1x/dia	> 12 anos: 10 mg/dia
	Comprimidos 10 mg	6 a 12 anos: 5 mg 1x/dia	
Bilastina	Comp. 20 mg	≥12 anos: 20 mg/dia	1h antes ou 2h após refeições*
	Solução Oral 4mg/mL	> 6 anos e > 20Kg: 10mg/dia	
Rupatadina	Comp. 10 mg		≥12 anos: 10 mg/dia



Tabela 3. Perfil clínico e características farmacológicas dos anti-H1 de segunda geração.

Nome	Início ação (h)	tempo de ação (h)	½ vida eliminação (h)	Interação com alimentos	Interação com fármacos	Condições de ajuste de dose	Contra indicações	Uso na gestação¶
Cetirizina	0.7	>24	6,5 + 10	NÃO	Improvável	IR, IH	IR grave	B
Levocetirizina	0.7	>24	7 + 1,5	NÃO	Improvável	IR, IH	IR grave	B
Loratadina	2	>24	7,8	NÃO	Improvável	IR, IH	NÃO	B
Desloratadina	2	>24	27	NÃO	Potencial (CYP3A4, CYP2D6)	IR, IH	NÃO	C
Fexofenadina	1-3	>24	11 - 15	Pode ocorrer*	Pode ocorrer**	NÃO	NÃO	C
Bilastina	1	24	14,5	Pode ocorrer*	Pode ocorrer**	NÃO	NÃO	Cautela Dados limitados
Ebastina	2	>24	15-19	NÃO	Cautela	Cautela IR, IH	IH grave	C
Rupatadina	0.75	>24	6 (4.3-13.0)	NÃO	N/A	G, IR, IH	G, IR, IH	C

G: população geriátrica; IH: Insuficiência hepática; IR: insuficiência renal; N/A: Não disponível.

* Fexofenadina e bilastina são substratos para a glicoproteína P (Pgp) e a ingestão concomitante com alguns alimentos que servem como substrato para Pgp (toranja, suco de laranja amarga) e podem modificar sua biodisponibilidade.

** Recomenda-se aguardar um período aproximado de 2 horas entre as administrações de cloridrato de fexofenadina e antiácidos que contenham hidróxido de alumínio e magnésio. O uso concomitante de ritonavir ou rifampicina podem reduzir a concentração plasmática de bilastina, pode haver interação com rupatadina com cetoconazol e eritromicina.

¶Categoria de risco na gravidez de acordo com a FDA norteamericana. Adaptado de referências #^{473,474}

Tabela 4. Principais anti-H1 de segunda geração de uso tópico nasal e ocular.

Anti-H1	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adultos
Spray tópico nasal			
Azelastina*	1 mg/mL	≥ 6 anos: 1 jato em cada narina 12/12h	1 jato em cada narina 2/12 h
Levocabastina*	0.5mg/ml	≥ 6 anos: 1 jato em cada narina 12/12h	≥ 12 anos: 2 jatos em cada narina 2/12h
Olapatadina		6 a 11 anos: 1 jato em cada narina 12/12h	≥ 12 anos: 2 jatos em cada narina 2/12h
Associação Fluticasona+azelastina	50 mcg/FLU 137 mcg/AZE/dose	≥ 6 anos: 1 jato em cada narina 12/12h	1 jato em cada narina 12/12h
Colírio tópico ocular			
Cetotifeno	0,25 e 0,5 mg/mL	> 3 anos: 1 gota em cada olho 2 a 3 vezes/ dia (máximo 6 semanas)	1 gota em cada olho 2 a 3 vezes/ dia
Emedastina	0,5 mg/mL	Maiores de 3 anos: 1 gota em cada olho 2 vezes/dia	1 gota em cada olho 2 vezes/dia
Olopatadina	1mg/mL	Maiores de 3 anos: 1 gota em cada olho 2 vezes/dia	1 gota em cada olho 2 vezes/dia
Alcaftadine	2,5mg/mL	≥2 anos: 1 gota em cada olho 1 vez/dia	1 gota em cada olho 1 vez/dia

* Não disponíveis no Brasil; FLU: fluticasona; AZE: azelastina.



A pseudoefedrina, pertence à família das anfetaminas e deve ser utilizada com cautela em função de sua ação psicotrópica e potenciais efeitos colaterais cardiovasculares. De um modo geral, o seu uso não é recomendado para pacientes menores de quatro anos de idade, pelo maior risco de toxicidade, e as formulações de liberação prolongada com doses de 120 mg não são recomendadas para menores de 12 anos de idade.^{485,488} Estudo em adultos com RA sazonal, o emprego de diferentes doses de fenilefrina, associada a anti-H1 não mostrou efeito descongestionante superior ao placebo.⁴⁸⁹

Em resumo, embora não seja recomendada como medicação de rotina, a pseudoefedrina pode ser eficaz na redução da congestão nasal em pacientes com RA. No entanto, só deve ser utilizada como tratamento de curto prazo ou como terapia de resgate após a avaliação dos riscos e benefícios para cada paciente (comorbidades), ou como uma alternativa para aqueles em uso de terapia com descongestionantes intranasais.²⁰

No Brasil, os descongestionantes sistêmicos só estão disponíveis em combinação com anti-histamínicos H1 de primeira ou segunda geração conforme apresentados nas **Tabelas 5 e 6**.

9.2.2.2. Intranasais

Os descongestionantes intranasais (DCIN) como a oximetazolina, xilometazolina e fenilefrina são agonistas α -adrenérgicos que atuam como vasoconstritores tópicos reduzindo o edema da mucosa nasal. Quando utilizados em curto prazo diminuem a congestão/bloqueio nasal, com pouco ou nenhum efeito sobre os demais sintomas da RA. O início de ação ocorre em até 10 minutos, e a duração

do efeito, na dependência do fármaco, pode durar até 12 horas.^{490,491}

Estes medicamentos podem causar efeitos cardiovasculares importantes, assim como no sistema nervoso central, sendo contraindicados em crianças menores de seis anos de idade. Também devem ser evitados em idosos, em função da maior incidência de hipertensão e retenção urinária com seu uso nesta faixa etária.⁴⁸⁵

Embora eficazes para o alívio em curto prazo da congestão nasal em pacientes com RA durante uma crise aguda, os DCIN devem ser utilizados no máximo por cinco dias uma vez que, o risco de rinite medicamentosa de rebote, muitas vezes de difícil resolução, aumenta após o uso mais prolongado.⁴⁹²

9.2.3. Associação anti-histamínico H1 e descongestionantes orais

Os anti-histamínicos podem ser administrados associados a descongestionantes sistêmicos (DS) quando o controle da obstrução nasal não é obtido. Em geral, estas combinações são mais efetivas do que qualquer anti-H1 oral ou DS isoladamente, pois ocasionam melhora da congestão nasal e dos escores total de sintomas na RA.⁴⁹³⁻⁴⁹⁶

Por outro lado, a adição de um DS a um anti-H1, principalmente de primeira geração, pode causar ou amplificar efeitos colaterais como insônia, cefaleia, boca seca e nervosismo, hipertensão, hipertrofia prostática benigna, e devem ser evitados em pacientes menores de 12 anos ou durante a gravidez. Além disso, pode induzir à tolerância pelo seu uso crônico.⁴⁹⁷

As principais combinações de anti-histamínico H1 de primeira e segunda geração e descongestionantes orais estão listadas nas **Tabelas 5 e 6**.

Tabela 5. Anti-histamínicos H1 de primeira geração associados a descongestionantes orais.

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



Tabela 6. Anti-histamínicos H1 de segunda geração associados a descongestionantes orais.

Associação	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Adultos
Cetirizina+ PSE	Cápsulas 5mg/120mg	-----	≥12 anos: 1 cápsula a cada 12 h
Loratadina+PSE	Xarope 1 mg /120 mg/mL	Adultos e crianças > 6 anos > 30 kg: 5 ml a cada 12 h.	
	Comprimido 5mg/120 mg		≥12 anos: 1 comprimido a cada 12h
	Comprimido 10mg/240 mg		≥12 anos: 1 comprimido a cada 24h
Desloratadina+PSE	Comprimido 2,5 mg/120 mg	-----	≥12 anos: 1 cápsula a cada 12 h
Fexofenadina+PSE	Comprimido 60 mg/120 mg	-----	≥12 anos: 1 cápsula a cada 12 h
Ebastina+PSE	Comprimido 10 mg/120 mg	-----	≥12 anos: 1 comprimido a cada 24h

PSE: Pseudoefedrina

9.2.4. Brometo de ipratrópio

É um derivado de amônio quaternário sintético relacionado à atropina que possui ação anticolinérgica sobre as fibras trigeminais secretomotoras diminuindo a hipersecreção das glândulas nasais. Na RA, sua principal indicação é para aqueles pacientes que têm como sintoma primário a rinorreia, pois não apresenta ação sobre os demais sintomas da doença ou na resistência das vias aéreas nasais.⁴⁹⁸ Deste modo, a formulação de BI em *spray* intranasal pode ser utilizada como medicação adjuvante aos corticosteroides intranasais em pacientes com RA com rinorreia persistente.^{20,499} A administração do BI também é capaz de reduzir a rinorreia após exposição ao ar frio e ingestão alimentos quentes ou picantes, podendo ser indicado para outros tipos de rinite, como a do paciente idoso e gustatória, onde este é o sintoma predominante.^{38,500}

O BI é eficaz em adultos e crianças com rinite perene e resfriado comum.^{3,4} Tem início de ação rápido e meia-vida curta, podendo ser administrado até seis vezes ao dia. Apresenta excelente perfil de segurança, com menos de 10% de absorção da dose, entretanto devem ser evitados ou utilizados com cautela em pacientes com hipertrofia prostática e glaucoma de ângulo fechado.²⁰ Atualmente, apresentações para uso tópico nasal de BI não estão disponíveis no Brasil.

9.2.5. Corticosteroide sistêmico

Os glicocorticosteroides (GCS) são a terapia anti-inflamatória mais antiga e mais amplamente utilizada. Desde a sua introdução na década de 1950, eles têm desempenhado um papel fundamental no tratamento de várias doenças, alérgicas e imunológicas.⁵⁰¹ Anos atrás, não era incomum que a RA sazonal fosse tratada com um ciclo curto de esteroides orais ou formulações injetáveis de depósito, mas, devido aos eventos adversos associados aos corticosteroides sistêmicos

(CS), seu uso foi gradualmente reduzido, sendo proscrito em crianças e adolescentes. Os efeitos adversos potenciais do uso prolongado ou recorrente incluem infecções, miopatias, osteoporose, necrose asséptica do fêmur, adelgaçamento da pele, hiperglicemia, ganho de peso, retenção de líquidos, aparência cushingoide, distúrbios neuropsiquiátricos, catarata, glaucoma e hipertensão.⁵⁰²

Em relação ao uso de GCS sistêmico na RA, as evidências atuais são escassas. Hox e colaboradores em uma revisão sistemática da literatura, reportam sobre três estudos que compararam o efeito da GCS sistêmico em pacientes maiores de 15 anos com RA e avaliaram a sua eficácia e eventos adversos.⁵⁰¹ Borum e colegas em um ensaio clínico randomizado demonstraram efeito benéfico de uma dose única, intramuscular, de 80 mg de metilprednisolona (MP) em comparação a placebo, tanto na obstrução nasal como nos sintomas oculares, em 48 pacientes com RA, com duração de quatro semanas.⁵⁰³ Posteriormente, Brooks e colegas investigaram a eficácia de diferentes doses de MP oral *versus* placebo em pacientes não tratados com outras medicações. O GCS oral produziu redução em todos os sintomas nasais e estes estavam relacionados à dose utilizada.⁵⁰⁴ Laursen e colaboradores compararam prednisona 7,5 mg, via oral, por três semanas, com uma única injeção intramuscular de dipropionato de betametasona, ambos em pacientes não tratados com outras medicações e demonstrou um índice terapêutico a favor do corticosteroide de depósito *versus* tratamento oral na RA.⁵⁰⁵

Recentemente, Skróder e colaboradores avaliaram o papel da metiprednisolona na melhora dos sintomas da RA induzida por pólen e a redução concomitante do uso de medicamentos considerados padrão no seu tratamento.⁵⁰⁶ Os resultados demonstraram que o grupo tratado com 80mg, intramuscular, em dose única de metilprednisolona comportou-se pouco melhor do que o grupo placebo, mas nenhuma diferença significativa entre os grupos foi observada e os efeitos colaterais registrados foram poucos e leves. Entretanto, os autores reportam que os efeitos



benéficos limitados dos esteroides sistêmicos quando adicionados ao tratamento padrão, em combinação com seu risco potencial de efeitos colaterais, falam contra seu uso no tratamento da rinite alérgica sazonal grave.⁵⁰⁶

Em conclusão, os corticosteroides orais (CO) produzem redução em certos sintomas de RA, mas dose-relacionados. O uso de baixas doses de CO foi capaz de reduzir significativamente a obstrução nasal, a secreção e os sintomas oculares, mas não o prurido, a rinorreia e os espirros. Demonstrou-se, entretanto, que o nível plasmático de cortisol medido em três semanas foi significativamente reduzido após a administração diária de prednisolona oral. Os efeitos benéficos dos esteroides orais ou de depósito, nos sintomas de RA e na qualidade de vida, são significativos quando comparados com o placebo e anti-histamínicos orais. Os corticosteroides sistêmicos e os tópicos nasais têm eficácia semelhante no controle dos sintomas de RA, embora os sintomas oculares respondam melhor aos corticosteroides sistêmicos. Apesar de certos benefícios dos corticosteroides sistêmicos (orais e de depósito) no tratamento da RA, as diretrizes internacionais recomendam fortemente contra seu uso devido a preocupações com efeitos adversos.^{20,502}

9.2.6. Corticosteroide intranasal

São os medicamentos mais eficazes no tratamento de todos os sintomas da RA. Seu início de ação é variável e, dependendo do composto, pode ocorrer entre três e 36 horas após a primeira dose. O controle clínico dos sintomas pode ser rápido, entretanto, para a supressão da inflamação nasal crônica deve ser utilizado por período mínimo de 60 a 90 dias. A biodisponibilidade sistêmica dos corticosteroides

intranasais (CI) é muito baixa, especialmente em relação à fluticasona, mometasona e ciclesonida. Na **Tabela 7** são apresentadas as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos CI.⁵⁰⁷

Raramente apresentam efeitos adversos, sendo mais comuns aqueles de natureza local como irritação, epistaxe, espirros, ressecamento e ardência que, em geral, são dependentes da dose empregada e da técnica de aplicação. Desse modo, os pacientes devem ser orientados a não direcionar o jato para o septo nasal, apontando o *spray* em direção às asas nasais a fim de se evitar irritação local e sangramentos.⁵⁰⁷

Na **Tabela 8** apresentamos as principais formulações disponíveis no Brasil. Destacamos a retirada do mercado brasileiro, em 2023, da ciclesonida 50 mcg tópica nasal.

9.2.7. Combinação anti-histamínico e corticosteroide tópico nasal

A combinação de anti-histamínico e corticosteroide tópico nasal em um mesmo dispositivo visa obter efeitos sinérgicos e complementares das medicações, inibindo a liberação de mediadores inflamatórios nas fases imediata e tardia da resposta alérgica e apresentando ação anti-inflamatória.⁵⁰⁸

No Brasil, a única combinação de anti-histamínico e corticosteroide tópica nasal comercializada é a de propionato de fluticasona e cloridrato de azelastina (PF+AZE), na dose de 50mcg de fluticasona e 137mcg de azelastina por jato. Essa combinação é liberada para uso na RA a partir dos seis anos de idade, na dose fixa de um spray em cada narina duas vezes ao dia.

Tabela 7. Determinantes farmacológicos e farmacocinéticos dos eventos adversos sistêmicos.

Fármaco	Biodisponibilidade (%)	Afinidade ao CR*	Meia vida	Potência	Lipofili- cidade	Volume de dis- tribuição	Inativaçãoa 1ª passagem pelo fígado	Potência sistêmica
Triancinolona	46	233	Curta	Baixa	Baixa	Baixo	Intermediária / Alta	Baixa
Beclometa- sona	44	1345	Inter- mediária	Baixa / Intermediária	Inter- mediária / Alta	Inter- mediário	Intermediária	Inter- mediária
Budesonida	32	855	Curta	Baixa	Baixa	Baixo	Alta	Baixa
Propionato de Fultica- sona	<1	1775	Longa	Alta	Alta	Alto	Extensa	Alta
Furoato de fluticasona	<0,5	2989	Longa	Alta	Alta	Alto	Extensa	Alta
Ciclesonida	<0,1	1212	Longa	Alta	Inter- mediária / Alta	Inter- mediário / Alto	Extensa	Alta
Furoato de mometasona	<0,1	2244	Inter- mediária/ Longa	Alta	Alta	Inter- midiário / Alto	Extensa	Alta

GCR = Receptor de glicocorticoide.

* Em relação à dexametasona.



Tabela 8. Corticosteroides intranasais disponíveis no Brasil.¹⁹

CIN	Apresentação	Posologia
Beclometasona	<i>Spray</i> 50 mcg/dose	6-12 anos: 1-2 jatos/narina a cada 12h > 12 anos: 2 jatos/ narina a cada 12h
Budesonida	<i>Spray</i> 32/50mcg/dose 32/50 / 100mcg/dose 32/50/64mcg/dose	Crianças >6 anos: 1-2 jatos/ narina 1x/dia
Propionato de Fluticasona	<i>Spray</i> 50mcg/dose	4 a 11 anos: 1 jato/narina, 1 a 2x/ dia > 11 anos: 2 jatos/narina, 1 a 2x/ dia
Furoato de Fluticasona	<i>Spray</i> 27,5 mcg/dose	2 a 11 anos: 1 jato/narina 1x /dia >12 anos: 2 jatos/narina 1x/ dia
Furoato de Mometasona	<i>Spray</i> 50mcg/dose	2 a 11 anos: 1 jato/narina 1x/ dia > 12 anos: 2 jatos/narina 1x/ dia
Triancinolona	<i>Spray</i> 55mcg/dose <i>Spray</i> 50mcg/dose	4 a 12 anos: 1 jato/ narina 1x/dia >12 anos: 2 jatos / narina 1x/dia

Ensaios clínicos randômicos demonstraram que a combinação PF+AZE é clinicamente superior ao placebo e à azelastina e à fluticasona isoladas para o escore total de sintomas nasais, para os sintomas principais da rinite alérgica isolados (prurido nasal, coriza, espirros e obstrução nasal) e para os sintomas oculares.⁵⁰⁸⁻⁵¹⁰ Dados dos ensaios clínicos indicam que mais de 70% dos pacientes tratados com a combinação PF+AZE apresentam melhora clinicamente relevante após duas semanas de tratamento e, em estudos de vida real, cerca de 80% apresentam melhora clinicamente relevante em uma semana de tratamento.⁴⁸⁹ Início de ação mais rápido do que outras drogas utilizadas no tratamento da RA é apontado como uma das vantagens da combinação de anti-histamínico e corticosteroide tópico nasal. Em estudo com provocação nasal em câmara de exposição, a combinação PF+AZE apresentou melhora dos sintomas nasais após 5 minutos, significativamente superior aos 150 minutos observados para a combinação de fluticasona nasal e loratadina oral.⁵¹⁰

A combinação PF+AZE também demonstrou ação em outros desfechos relacionados à rinite alérgica, como melhora no olfato, na hiper-reatividade nasal e na qualidade de vida.⁵⁰⁸ Os eventos adversos decorrentes da utilização da combinação PF+AZE têm sido pouco frequentes e o relato de evento adverso grave, ausente. Os eventos adversos mais apontados têm sido: disgeusia, náusea, espirros, desconforto nasal e epistaxe.⁵¹¹

Uma segunda combinação de anti-histamínico e corticosteroide tópico nasal, contendo mometasona e olapatadina foi desenvolvida, mas ainda não é comercializada no Brasil.⁵¹⁻⁵¹³ Estudos com essa combinação demonstraram ação superior ao placebo na rinite alérgica perene⁵¹³ e superior às drogas isoladas na rinite alérgica sazonal.^{514,515}

9.2.8. Cromoglicato dissódico

O cromoglicato dissódico (CDS) é um estabilizador de mastócitos, que impede a liberação de mediadores inflamatórios, como a histamina, não possuindo atividade

broncodilatadora, anti-histamínica ou anti-inflamatória intrínseca.²⁰

Por estabilizar os mastócitos o CDS bloqueia ações por eles desencadeadas, como o broncoespasmo induzido por alérgenos. É derivado da planta *Amni visnaga* e tradicionalmente usado pelos antigos egípcios por suas propriedades antiespasmódicas.⁵⁰²

O CDS bloqueia a função dos canais de cloreto, que servem para regular o volume celular e evita o influxo de cálcio extracelular no citoplasma dos mastócitos. Reduz a liberação de mediadores inflamatórios ao inibir a degranulação de mastócitos sensibilizados. Tem sido demonstrado que o CDS possui propriedade anti-inflamatória não relacionada à ativação de mastócitos, o que impede a ação de mediadores inflamatórios, especificamente de macrófagos, eosinófilos, monócitos e fator ativador de plaquetas.⁵¹⁶

No tratamento de pacientes com RA sazonal, o CDS a 4% administrado quatro vezes ao dia, durante quatro semanas, melhorou significativamente a pontuação dos sintomas nasais em comparação com o placebo, quando usado em pacientes com alergia aos ácaros da poeira doméstica, como também o influxo de neutrófilos e redução do fator de ativação plaquetária.⁵⁰²

O CDS é menos eficaz que o corticosteroide tópico nasal, é seguro em crianças e liberado para uso no primeiro ano de idade; viável como uma solução spray nasal a 4%, porém com uma meia-vida curta que requer administração de três a seis vezes por dia. Não há relato de efeitos adversos maiores relatados. Os efeitos adversos menores incluem irritação nasal, queimação, espirros, epistaxe e sabor desagradável.⁵⁰²

9.2.9. Antagonistas de receptores de leucotrienos

Os leucotrienos (LTs) são mediadores lipídicos formados a partir do metabolismo enzimático do ácido araquidônico. Os LTs que contêm aminoácido cisteínico (LTC4, LTD4, LTE4), são denominados LT-cisteínicos (cis-LT1) e constituem mediadores importantes da resposta inflamatória na asma



e na RA. Provocam vasodilatação, exsudação plasmática, secreção de muco, além de inflamação eosinofílica, com consequente obstrução nasal.⁵¹⁷

O montelucaste de sódio (MS) é, atualmente, o único composto desta classe disponível no Brasil, e tem superioridade reconhecida ao placebo no controle dos sintomas e na melhora da qualidade de vida de pacientes com RA.^{518,519} Uma revisão sistemática, com a inclusão de seis ensaios clínicos randomizados, mostrou que a associação dos ALTs aos corticoides tópicos nasais, em comparação a este último em monoterapia, foi superior no controle dos sintomas oculares, não mostrando impacto significativo nos sintomas nasais e na qualidade de vida do paciente.⁵²⁰

Demais estudos apontam resultados divergentes, com pesquisas que mostram que os ALTs têm eficácia comparável aos anti-histamínicos orais, enquanto outros não confirmam esta superioridade, semelhante aos resultados de estudos que comparam os ALTs com corticosteroides tópicos nasais no tratamento da RA.^{268,521}

Os ALTs não devem ser utilizados como primeira escolha de monoterapia.²⁰

Os ALTs poderiam ser uma opção para os pacientes que apresentam dificuldade de adaptação e adesão ao tratamento tópico nasal. Além disso, podem ser considerados nos casos de rinossinusite crônica com polipose nasal, na doença respiratória exacerbada por aspirina (DREA), onde a expressão exacerbada da LTC₄ sintetase, leva à produção excessiva de leucotrienos e exacerbação da rinite e/ou rinossinusite. Apesar do nível de evidência limitado, os ALTs parecem melhorar os sintomas e o escore tomográfico destes pacientes.⁵²²

O MS é disponível nas seguintes apresentações: 4 mg (sachê de pó granulado ou comprimido mastigável) para crianças entre seis meses e cinco anos; 5 mg (comprimido mastigável) para crianças entre seis e 14 anos, e 10 mg (comprimido) para os com 15 anos ou mais. É bem tolerado e as reações adversas, em geral, são leves e não requerem a descontinuação do tratamento.^{518,519}

Recentemente reação adversas neuropsiquiátricas foram associadas ao uso do MS, apesar de resultados conflitantes. São descritos especialmente perturbações do sono, incluindo pesadelos, insônias, sonambulismo; ansiedade, agitação, comportamento agressivo ou hostilidade; depressão; hiperatividade psicomotora, inquietação e tremores.⁵²³

9.2.10. Antagonistas de receptores de leucotrienos associados a anti-histamínico oral

Há alguns anos no mercado, a associação do ALTs com anti-histamínico, mostrou boa aceitação por clínicos e pacientes e, até o momento, está liberado para uso em maiores de 18 anos.⁵²⁴

Estudos apontam que a terapia combinada é superior a ambas as medicações quando administradas de modo isolado.^{268,525}

Uma revisão sistemática com metanálise, comparando diversas associações de fármacos para o tratamento da RA em comparação com o uso de anti-histamínicos isoladamente, mostrou que monoterapia com anti-histamínicos não é competente e que a associação com ALTs pode melhorar significativamente os sintomas oculares.⁵²⁶

Atualmente temos comercialmente, no mercado brasileiro, a apresentação que associa montelucaste 10 mg + levocetirizina 5 mg.

9.2.11. Imunoterapia com alérgenos

9.2.11.1. Eficácia no tratamento da rinite alérgica

A imunoterapia com alérgenos (ITA) é uma estratégia de medicina de precisão utilizada há mais de um século⁵²⁷ para o tratamento de doenças atópicas como rinite e asma. As diretrizes da Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica e da Organização Mundial de Alergia (WAO) são documentos clássicos que definem os padrões científicos para a utilização da ITA.⁵²⁸⁻⁵³² A iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA),⁵³² ocorreu durante um workshop da Organização Mundial de Saúde em 1999 e estabeleceu diretrizes para o tratamento da RA baseadas em testes alérgicos e abordagem terapêutica utilizando estratégias de Medicina Baseada em Evidências - MBE (abordagem GRADE, *Grading of Recommendations, Assessment Development and Evaluation*). As recomendações do ARIA preconizam que a ITA representa um dos pilares no tratamento da RA com nível GRADE alto. No Brasil, recentemente, os parâmetros de boas práticas clínicas e as diretrizes brasileiras de ITA no tratamento da RA foram estabelecidos, orientando e adaptando o emprego desta modalidade terapêutica à realidade de nosso país.^{533,534}

A avaliação clínica especializada e a identificação da sensibilização alérgica, pelo teste de puntura de leitura imediata (*prick test*) e/ou investigação da IgE sérica alérgeno-específica, representam os pilares desta estratégia de medicina de precisão possibilitando a personalização do tratamento com ITA. Os ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*) são os alérgenos mais importantes associados à etiologia da RA no Brasil. Entretanto, a sensibilização a polens, principalmente na região sul, e a pelos de animais também é observada na população brasileira.^{533,534}

A eficácia do tratamento somente é alcançada em pacientes cuidadosamente selecionados, portanto a formação profissional adequada para realizar e interpretar testes alérgicos e realizar o tratamento de doenças alérgicas e imunológicas é fundamental. Devemos sempre levar em consideração que os pacientes com RA frequentemente possuem outras doenças atópicas associadas como asma e DA que devem ser investigadas e tratadas adequadamente. Além disso, a associação entre RA, infecções de vias aéreas superiores recidivantes e imunodeficiências primárias pode ocorrer. Desse modo, em casos particulares, a avaliação da resposta imunológica por exames específicos é necessária para realizarmos uma avaliação criteriosa baseada em conhecimentos de imunologia clínica.⁵³¹⁻⁵³⁴

Diversos estudos que utilizam os conceitos de medicina baseada em evidências (MBE) demonstraram a eficácia da ITA, tanto por via subcutânea (ITSC) quanto por via sublingual (ITSL).⁵²⁹⁻⁵³⁷ Recentemente foram publicadas as Diretrizes Brasileiras para ITA no tratamento da RA.⁵³⁴ Nesta revisão sistemática foram incluídos 25 estudos clínicos



randomizados (ECRs), duplo cego controlados por placebo, com um total de 4.518 pacientes com RA perene com ou sem asma que foram submetidos à ITSC com ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*, na proporção 1:1) e 3.887 pacientes controles tratados com placebo. A eficácia do tratamento foi comprovada sendo constatado nível de evidência com GRADE alto. Para a ITSC com alérgenos de pólenes derivados de gramíneas ou árvores, foram incluídos 22 ECRs. A análise conjunta destes estudos clínicos pela abordagem GRADE revelou um nível de eficácia considerado GRADE moderado.

A eficácia da ITSL também foi constatada em 21 ensaios clínicos analisados nas Diretrizes Brasileiras para ITA 534 no tratamento da RA contendo uma mistura proporcional dos ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*. Todos os ECRs mostraram eficácia clínica reduzindo os escores de sintomas e/ou medicação em relação ao grupo placebo. A eficácia do tratamento foi comprovada sendo observado nível de evidência GRADE alto. Nesta mesma revisão sistemática, a ITSL com polens de gramíneas bem como de árvores também teve eficácia comprovada (GRADE moderado).

Concluindo, todos os consensos da área consideram a ITA o único tratamento capaz de modificar a resposta imunológica alérgeno-específica promovendo dessensibilização e estado de tolerância robustos e duradouros em pacientes com RA.⁵²⁸⁻⁵³⁶ Ao contrário da utilização da terapia farmacológica e dos biológicos, esta estratégia imunomoduladora pode promover a remissão e o controle das doenças alérgicas por períodos prolongados, mesmo após o término de sua administração. Adicionalmente, o emprego da ITA em pacientes com RA tem potencial preventivo para o desenvolvimento de asma. O controle dos sintomas da RA permanece satisfatório em longo prazo, mesmo após o término da ITA reduzindo ou até mesmo abolindo o emprego de fármacos. A remissão da doença mantém-se durante pelo menos de sete a 10 anos podendo perdurar durante toda a vida do indivíduo. Portanto, podemos considerar esta terapêutica potencialmente capaz de promover a remissão total da doença.^{534,535}

9.2.11.2. Métodos de imunoterapia com alérgenos

Atualmente em nosso país,^{533,534} existem duas formas de administração do tratamento: a imunoterapia sublingual em gotas (ITSL) e a imunoterapia subcutânea (ITSC). A ITSC é o principal tipo de tratamento realizado nos Estados Unidos da América (EUA). Entretanto, a partir de 1990 quando a ITSL foi introduzida com sucesso na Europa, os médicos americanos passaram a ter interesse sobre esta nova forma de aplicação. Não obstante este interesse, a ITSL por não ser aprovada pela FDA norte-americana por muitos anos foi pouco utilizada naquele país, exclusivamente *off label*. A partir de abril de 2014, quando a FDA aprovou a ITSL sob a forma de comprimidos, os médicos americanos ficaram mais à vontade para prescrever ITSL, que continua sendo utilizada *off label* na apresentação gotas.^{535,536}

As diretrizes da Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica (EAACI) recomendam ambas as formas de aplicação (ITSC e ITSL) para o tratamento de RA ou rinoconjuntivite alérgica, perene ou sazonal, em crianças e adultos. A doença alérgica deve necessariamente ser mediada por

anticorpos IgE a alérgenos clinicamente relevantes, a um ou mais grupos alérgenos, especialmente em pacientes com quadro alérgico moderado ou grave, cujos sintomas afetam a qualidade de vida ou o sono noturno. As recomendações para as boas práticas clínicas em ITA da ASBAI (Associação Brasileira de Alergia e Imunologia) são concordantes com estas diretrizes da EAACI.^{533-535,537}

Para indicação e melhor eficácia do tratamento é crucial o diagnóstico etiológico da RA, responsável pela sensibilização mediada por anticorpos IgE, determinando a sua relevância clínica. A escolha apropriada e o manejo adequado dos extratos alérgenos a serem utilizados na vacina personalizada empregada na ITA é condição fundamental para alcançarmos os resultados esperados na prática clínica. No Brasil, a RESOLUÇÃO CFM Nº 2.215/2018, regulamenta o emprego de extratos alérgenos para fins diagnósticos e terapêuticos nas doenças alérgicas.⁵³⁸ O médico especialista, portador de RQE em alergia e imunologia e/ou área de atuação em alergia pediátrica, deve realizar a formulação dos componentes dos extratos alérgenos e o seu uso em diferentes diluições de forma apropriada para a escolha adequada da via de administração (ITSC ou ITSL) e do seu esquema de aplicação que deve ser personalizado para cada paciente, de acordo com os resultados dos testes alérgicos e avaliação clínica.^{533,534} Também, é de fundamental importância conhecer as propriedades dos alérgenos para que o especialista possa optar pela mistura ou não de determinados alérgenos em casos de pacientes polissensibilizados.⁵³³⁻⁵³⁷

Quanto à idade a ITA é indicada a partir dos dois anos para tratamento sublingual e acima de cinco anos para o subcutâneo, até aproximadamente 65 anos, para ambas as vias de aplicação. O médico deve analisar criteriosamente, mediante os seus conhecimentos técnicos, cada caso individualmente para em conjunto com o paciente ou seu responsável, escolher e decidir a melhor via de administração da imunoterapia com alérgenos.⁵²⁸⁻⁵³⁴

9.2.11.3. Efeitos imunológicos

Atualmente, são conhecidas várias vias de mecanismo de ação que atuam em conjunto promovendo uma imunomodulação e geram um estado de tolerância imunológica alérgeno específica.^{36,539-547} Esta especificidade dos efeitos da ITA e a indicação personalizada fundamentada nos resultados dos testes alérgicos interpretados por médico especialista em alergia e imunologia configuram esta terapêutica como estratégia de medicina de precisão.^{548,549}

A resposta inicial a ambos os tipos de vias de aplicação da ITA ocorre a partir da indução de modificações fenotípicas nas células dendríticas circulantes, que contribui para a supressão da resposta alérgica inflamatória via ação da população de células T reguladoras (Treg) alérgeno-específicas, inibindo a inflamação tipo 2. A ITA reduz tanto a atividade de células linfoides inatas tipo 2 (ILC2), na imunidade inata, quanto de células Th2, na imunidade adquirida. A produção de interleucina 10 (IL-10) e fator de crescimento de células transformadas (TGF-beta) por células Treg, são eventos chave na inibição da inflamação tipo 2. Esta imunomodulação promovida por células Treg é observada entre três e seis meses após o início da ITSC ou da ITSL.^{533,534,543-547}



Esquemas acelerados de ITSC (cluster ou rush) podem induzir a tolerância imunológica mais precocemente. O desvio para respostas alérgeno-específicas de perfil Th1, com aumento da produção de interferon gama (IFN- γ) ocorre aproximadamente aos 12 meses após o início da ITA. Na resposta imunológica mediada por anticorpos os efeitos observados são os aumentos de IgA e IgG4 alérgeno-específicas. Com relação a estes mecanismos de indução de dessensibilização alérgeno-específica não foram detectadas diferenças importantes quanto às vias de imunomodulação observadas na ITSC e na ITSL.^{533,543,545-547,550}

A duração do tratamento é de três a cinco anos, definida como período necessário para que os efeitos sejam alcançados e mantidos em longo prazo, mesmo após o término da ITA.^{528,531,533,534} O tempo de duração de tratamento recomendado é contado a partir da fase de manutenção, correspondente ao momento em que a dose efetiva capaz de controlar os sintomas foi alcançada. Atualmente, estudos com biomarcadores imunológicos como IgG4 e IgE específica ainda apresentam resultados conflitantes e não são utilizados na prática clínica para monitoramento de eficácia e mesmo para suspensão de tratamento, ficando restritos ao campo da pesquisa.

9.2.11.4. Segurança da ITA

Estudos experimentais, ensaios clínicos e relatos de experiência de vida real revelaram um bom perfil de segurança da ITSC. Cerca de 1% das aplicações podem apresentar reações adversas, seja em crianças ou em adultos. As mais comuns são no local da aplicação, tais como desconforto, eritema, edema, dor e prurido; geralmente são reações de intensidade leve.^{529-531,533-535}

Entretanto, também podem ocorrer reações sistêmicas, na maioria das vezes de grau leve, incluindo espirros, prurido, congestão nasal e/ou urticária, de fácil controle, que não são impeditivos para a continuidade da ITSC. Pacientes que apresentam reações locais frequentes e extensas devem ser avaliados com cautela, uma vez que possam, eventualmente, apresentar maior risco de reações sistêmicas.

Em pacientes com RA e asma concomitante, recomenda-se sempre a avaliação de exacerbação aguda de sintomas da asma bem como a medida do pico de fluxo antes da aplicação da ITSC e esta deve ser suspensa na vigência da exacerbação aguda de asma. A avaliação da segurança realizada na revisão sistemática Diretrizes Brasileiras para ITA no tratamento da RA⁵³⁴ revelou que a ITSC com ácaros da poeira domiciliar é segura no tratamento da RA em crianças e adultos (GRADE alto). Adicionalmente, a ITSC com polens também apresentou evidências de segurança em seu emprego em crianças e adultos (GRADE moderado).

Reações sistêmicas graves, apesar de raras, podem ser observadas. Anafilaxia e inclusive morte têm sido relatadas na literatura. Desse modo, as aplicações da ITSC requerem um local com infraestrutura apropriada, conforme o Anexo da Resolução CFM 2.215/2018 (Conselho Federal de Medicina)⁵³⁸ e cuidados médicos imediatos. Em casos de anafilaxia, o tratamento de escolha é a aplicação intramuscular de epinefrina/adrenalina milesimal (1/1000). Anti-histamínicos e corticosteroides sistêmicos são consideradas medicações secundárias. A aplicação

da ITSC deve ser sempre realizada sob supervisão médica e o paciente deve permanecer em observação por um período mínimo de 30 minutos. É recomendável que o local da realização da ITSC seja na unidade do médico prescritor.^{528,531,533,545,546}

Meta-análises e revisões sistemáticas têm postulado que a ITSL é segura e eficaz em crianças e adultos. A ITSL geralmente é bem tolerada, mesmo em altas doses, apresentando boa segurança clínica. Reações sistêmicas graves são raríssimas com poucos relatos na literatura.^{528-535,545,546} A avaliação da segurança realizada na revisão sistemática Diretrizes Brasileiras para ITA no tratamento da RA⁵³⁴ revelou que a ITSL com ácaros da poeira domiciliar é segura no tratamento da RA em crianças e adultos (GRADE alto). Adicionalmente, a ITSL com polens também é segura. A ITSL com polens é segura no tratamento da RA em crianças e adultos (GRADE moderado).

Na maioria dos pacientes submetidos à ITSL, os efeitos adversos predominantes são as reações orais, leves ou moderadas, como prurido, irritação na boca e garganta. Muitos destes efeitos são observados no início do tratamento (na fase de indução). Também, têm sido relatadas sensação de formigamento (parestesia oral), edema labial, edema de língua, glossodinia, disgeusia, dor abdominal, diarreia e cefaleia. Tosse e dispneia são passíveis de ocorrer em pacientes que apresentam rinite alérgica concomitantemente com a asma.^{534,536,538,551} Devido ao excelente perfil de segurança, a ITSL pode ser administrada no domicílio. É recomendado que a primeira dose seja administrada sob a supervisão médica, especialmente no início de uma nova concentração. A maioria das reações adversas é leve (prurido da mucosa oral, edema labial, coriza e náuseas). Entretanto, mesmo com um perfil de segurança alto, a ITSL pode causar reações sistêmicas, particularmente em pacientes com asma.^{528,531,533} Concluindo, a segurança da ITSL depende de indicações específicas, avaliação cuidadosa da história clínica e abordagem clínico profissional especializada.

9.2.11.5. Contraindicações

São contraindicações da ITA:

- Todos os pacientes com história de asma devem ser cuidadosamente avaliados e a função pulmonar aferida por espirometria com prova broncodilatadora. Asma mal controlada e pacientes com volume expiratório forçado no primeiro segundo (FEV1) abaixo de 70% são contra indicações absolutas.
- Doenças graves em atividade (especialmente as imunológicas, infecciosas e neoplásicas) são contraindicações absolutas ao uso de ITA. Doenças cardiovasculares controladas, uso de inibidores de ECA, betabloqueadores, doenças crônicas sob controle, doenças psiquiátricas leves, são contraindicações relativas onde o risco versus benefício deve ser avaliado individualmente.
- Gravidez e lactação são condições que contraindicam de forma absoluta o início do tratamento, mas não a sua continuidade, quando é contraindicado o aumento da concentração da ITA se esta estiver na fase de indução.
- Indivíduos portadores de esofagite eosinofílica apresentam contraindicação absoluta para o emprego de ITSL.



9.3. Immunobiológicos

9.3.1. Anti-IgE

Pacientes com asma têm alta prevalência de doenças imunológicas do tipo 2, das quais a RA é a comorbidade mais prevalente, porém rinossinusite crônica e dermatite atópica também são comuns.⁵⁵¹

Essas condições inflamatórias que cursam com T2 alto são caracterizadas por infiltração de eosinófilos, basófilos, mastócitos e outras células inflamatórias, e são reconhecidas pela expressão robusta de citocinas associadas às células efectoras Th2, especificamente as interleucinas (IL) IL-4, IL-5 e IL-13, e alarminas TSLP (linfopoeitina do estroma tímico), IL-33 e IL-25. O termo T2 alto (*high*) é considerado o preferido para designar este fenótipo inflamatório, em reconhecimento das numerosas fontes adicionais de citocinas efectoras Th2, como células linfoides 2 inatas (ILC2s), eosinófilos, mastócitos e muitas outras.⁵⁵²⁻⁵⁵⁴

Pelo menos 80% dos pacientes com RSCcPN (rinossinusite crônica com pólipos nasais) nos países ocidentais têm inflamação tipo 2 em pólipos nasais, e produtos biológicos são capazes de reduzir pólipos bloqueando elementos deste tipo de resposta imunológica.⁵⁵²

Foi evidenciado por análises de agrupamento (*cluster*), ensaios biológicos e estudos em animais que eosinófilos estão elevados em pelo menos dois subtipos de asma: um representado pela asma alérgica com forte resposta imunológica adaptativa e outro com intensa resposta dirigida por ILC2. Estas análises não foram conclusivamente conduzidas em RA.⁵⁵³

Embora apenas aprovado para o tratamento da asma persistente moderada à grave e da urticária idiopática crônica, o omalizumabe tem sido extensivamente estudado no tratamento da RA, tanto como terapia direta ou como terapia complementar.⁵⁵⁵⁻⁵⁵⁹

Com o objetivo de examinar se a resposta ao omalizumabe em termos de controle da asma se associa a maior probabilidade de boa resposta à rinite em pacientes com ambas as condições, demonstrou-se que a probabilidade de melhora da rinite foi significativamente maior entre pacientes que usaram omalizumabe. Este estudo demonstra que o bom controle da asma após terapia com omalizumabe foi associada a maior probabilidade de melhora da rinite.⁵⁶⁰

Meta-análise publicada em 2014 selecionou 352 citações, com 78 artigos elegíveis para revisão. Desses estudos, 11 foram qualificados para avaliação, com 2.870 pacientes randomizados. Nos nove estudos que mediram diariamente pontuações de sintomas, o omalizumabe reduziu significativamente estes escores. O uso de medicação de resgate também diminuiu nos estudos que avaliaram esse desfecho. Não havia diferenças significativas nos efeitos adversos na comparação do omalizumabe com placebo.⁵⁶¹

Meta-análise identificou 83 artigos sobre omalizumabe para o tratamento da RA e, destes, 16 eram ensaios clínicos randômicos. Estes últimos foram o foco da análise e envolveram um total de 3.458 pacientes (1.931 omalizumabe e 1.527 controles). Os resultados mostraram diferenças estatisticamente significativas favoráveis ao grupo que utilizou omalizumabe, tanto na pontuação diária de sintomas nasais como na de sintomas oculares na proporção

de dias em uso de medicamentos para crises, questionários de qualidade de vida específicos para rinoconjuntivite e avaliação global de investigadores. É importante ressaltar que não houve diferença estatisticamente significativa em relação a eventos adversos entre os grupos.⁵⁶²

9.3.2. Outros biológicos

Além do omalizumabe, nenhum dos outros produtos biológicos direcionados à inflamação T2 foi estudado especificamente em RA. Entretanto, vários estudos avaliaram a eficácia destes medicamentos no tratamento de RA no contexto de comorbidade da asma. Nenhum estudo convincente sobre biológicos direcionados à IL-5/IL-5R foi realizado na RA. Em um estudo, embora nenhuma análise específica dos sintomas nasais tenha sido relatada, o mepolizumabe (anticorpo anti-IL-5 humanizado) reduziu significativamente não apenas as exacerbações da asma, mas também melhorou a avaliação da qualidade de vida em pacientes com asma grave e doença das vias aéreas superiores.⁵⁵⁴

Dupilumabe é um mAb totalmente humano que tem como alvo a subunidade do receptor alfa de IL-4 (IL-4R α) e, portanto, inibe a sinalização de IL-4 e IL-13 que compartilham esse mesmo receptor. Em uma subanálise de estudo fase 2b, foram examinadas a eficácia e segurança deste biológico em subgrupo de pacientes asmáticos com RA perene, que totalizavam 241 (61%) pacientes. Nestes, o dupilumabe 300 mg via subcutânea a cada duas semanas versus placebo melhorou significativamente a pontuação total do SNOT-22 e os quatro sintomas associados à RA avaliados (obstrução nasal, coriza, espirros, e secreção pós-nasal). Embora promissores, estes resultados precisam ser confirmados em estudos adicionais para avaliar eficácia, segurança e custo-benefício do dupilumabe para o tratamento da RA.⁵⁶³

Ensaio clínico envolvendo adultos com RA sazonal ao pólen de gramíneas, avaliou a hipótese de que a adição de dupilumabe à ITSC aumentaria a eficácia e melhoraria a tolerabilidade desta nestes pacientes. Os participantes foram submetidos à provocação nasal com alérgeno antes e após o tratamento com dupilumabe 300 mg a cada duas semanas por 16 semanas. Dupilumabe melhorou a tolerabilidade da ITSC, mas não reduziu os sintomas nasais pós-provocação com alérgeno em comparação com a ITSC isoladamente.⁵⁶⁴

Análise post-hoc avaliou a eficácia de tezepelumabe em participantes do estudo PATHWAY com alergia perene. O tratamento com tezepelumabe reduziu as exacerbações da asma, melhorou a função pulmonar e reduziu os biomarcadores tipo 2 em pacientes com asma grave e não controlada, com ou sem alergia perene. Cerca de 50% dos participantes tinham rinite, entretanto não foram analisados os resultados do tratamento nesse grupo específico.⁵⁶⁵

A inibição da TSLP aumenta a eficácia da SCIT em pacientes com alergia a gatos durante a terapia e pode promover tolerância após um ano de tratamento verificada por provocação nasal e testes cutâneos. A análise transcriptômica de amostras epiteliais nasais demonstrou que o tratamento com a combinação de SCIT/tezepelumabe causou uma regulação negativa persistente de uma rede genética relacionada à inflamação tipo 2 que foi associada à melhora nas respostas de provocação nasal.⁵⁶⁶



O bloqueio dos principais fatores de transcrição envolvidos na inflamação tipo 2, GATA3 e o transdutor de sinal e ativador de transcrição (STAT) 6, não é um processo de fácil obtenção com fármacos de baixo peso molecular.⁵⁵³

No entanto, o desenvolvimento de uma DNase específica para GATA3 que inibe a inflamação tipo 2 e a asma alérgica experimental em humanos aumenta as perspectivas futuras do tratamento para doenças alérgicas.⁵⁶⁷

Inibidores da Janus quinase (JAK)-STAT são eficazes em dermatite atópica e em outras doenças imunológicas. De acordo com alguns autores, a inibição dessa via de sinalização poderia ser útil em rinosinusite crônica.⁵⁶⁸

A terapia com imunomoduladores seletivos, como agentes biológicos, permite o tratamento sistêmico que potencialmente poderia cobrir múltiplas condições atópicas/alérgicas que ocorrem concomitantemente. Além disso, os tratamentos personalizados têm o potencial de reduzir efeitos colaterais enquanto melhoram os resultados terapêuticos e, em geral, apresentam perfil de segurança aceitável.^{569,570} Pelo fato dos tratamentos atuais da RA serem satisfatórios, o custo dos biológicos inviabiliza seu emprego na abordagem da RA como medicação isolada, a menos que sejam indicados para comorbidades como DA e asma.

O **Quadro 4** apresenta as principais perspectivas e necessidades para o uso dos biológicos na RA.

9.3. Terapias alternativas e não tradicionais

9.3.1. Acupuntura

A acupuntura é um método tradicional da medicina chinesa sendo seu princípio básico a inserção de agulhas finas em pontos específicos que regulam o fluxo de energia vital (conhecida como Qi) e que fluem ao longo de meridianos logo abaixo da pele. Uma vez estimulados podem provocar a restauração do equilíbrio devido a uma doença ou o desequilíbrio energético.^{571,572} Na medicina chinesa já foi usada em muitas doenças e em otorrinolaringologia desde o século V a.C., sendo recomendada como tratamento complementar em diretrizes internacionais de rinite desde 2015.^{20,573,574}

Vários estudos mostraram que a acupuntura pode modular alguns biomarcadores como: neuropeptídeos (substância P e peptídeo vasoativo intestinal VIP), além de outros mediadores inflamatórios, regulando o desequilíbrio Th1/Th2 e consequentemente os níveis de IgE total e IL-10.^{575,577}

Apesar de ser uma terapia isenta de riscos e com poucos efeitos colaterais, a prática de acupuntura na RA se mostra muito heterogênea e com resultados muitas vezes inconsistentes. Dessa forma vem sendo testada de diferentes modos, em especial utilizando como placebo pontos de aplicação fora dos recomendados pela medicina tradicional chinesa, os chamados “pontos Sham”. Alguns estudos de revisão sistemática, com ou sem metanálise, mostraram melhora nos escores de sintomas e de qualidade de vida e redução no uso de medicações de resgate,^{576,578} quando comparadas com tratamento convencional.

He e colaboradores conduziram uma revisão sistemática recente com método Cochrane de 30 estudos randomizados com 4413 participantes, na maioria adultos. A duração do estudo variou entre duas e 12 semanas, comparando o uso de acupuntura vs não uso de nenhuma medicação, ou vs o uso de pontos Sham (placebo de acupuntura) ou vs anti-histamínicos ou associada a anti-histamínicos vs só anti-histamínicos.⁵⁷⁹ Os resultados mostraram que a acupuntura foi superior à não utilização de medicação e do placebo de acupuntura (pontos Sham) tanto na intensidade dos sintomas nasais como na qualidade de vida e que os efeitos da acupuntura foram comparáveis ao uso de anti-histamínicos. Não foi possível estabelecer os efeitos da acupuntura na RA em crianças e adolescentes pelo baixo número de estudos nessa faixa etária.

Os dados mais recentes, sobre o uso de acupuntura na RA, vêm buscando conhecer qual o melhor método na seleção de pontos de estimulação do Qi a serem utilizados, do tipo de agulhas ou mesmo o uso de outras formas de estimulação (moxibustão, pressão na orelha, agulhas finas em gânglio esfenopalatino, entre outros).^{580,581}

Os estudos mostram que se deve ter cuidado em termos de efeitos colaterais quando do uso de eletroacupunturas em pacientes com marca-passos e outros dispositivos e em grávidas onde pode induzir a trabalho de parto.

Em conclusão, a acupuntura parece ter seu papel no tratamento da RA como tratamento adjuvante, especialmente em pacientes que recusam o tratamento convencional.²⁰

9.3.2. Outras modalidades complementares

Alguns estudos demonstraram que terapias complementares e alternativas, como a moxabustão (*Thunder Fire Moxibustion*) podem melhorar os sintomas clínicos de pacientes com RA e reduzir a incidência de reações adversas. O moxabustão, é um recurso da tradicional medicina Chinesa

Quadro 4. Principais necessidades para o uso de biológicos na rinite alérgica.

Diagnóstico de alergia IgE mediada

Casos graves e não controlados com o tratamento recomendado

Melhor caracterização de fenótipos e endótipos dos pacientes

Biomarcadores de inflamação T2 - eosinofilia nasal e de sangue periférico, níveis séricos de IgE

Presença de comorbidades

Acessibilidade e custo

Tratamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária



(TMC) uma espécie de acupuntura térmica, feita pela combustão da erva *Artemisia sinensis* e *Artemisia vulgaris*, que envolve a queima destas folhas para estimulação calórica dos pontos e meridianos de acupuntura, para ajustar as funções fisiológicas e bioquímicas dos distúrbios do corpo humano, de modo a atingir o objetivo de tratar doenças.⁵⁸²

Uma revisão sistemática realizada em 2022, demonstrou que a moxabustão é um tratamento seguro e eficaz para a RA. Devido à baixa qualidade dos ensaios elegíveis e ao baixo nível de evidência, deve-se ter cautela com as conclusões. Mais ensaios clínicos controlados randomizados, multicêntricos e de alta qualidade, com maior tamanho amostral, no futuro, serão necessários para verificar a sua eficácia clínica no tratamento da RA.⁵⁸²

9.3.3. Terapia com ervas

A fitoterapia tradicional chinesa é praticada há mais de 80 séculos e continua a evoluir. A farmacopeia chinesa tem mais

de 13 mil medicamentos e mais de 100 mil combinações de ervas registradas na literatura antiga. Embora a prevalência e o uso de formulações fitoterápicas tradicionais chinesas aumentem globalmente, existem ensaios limitados de alta qualidade e multicêntricos em larga escala que validam sua segurança e efetividade.⁵⁷³

Estudos da medicina tradicional chinesa revelaram benefícios positivos no tratamento da RA; no entanto, muitos têm tamanho amostral reduzido, investigam diferentes medicamentos e têm possíveis problemas metodológicos.⁵⁸³

A fitoterapia chinesa tem grande potencial no alívio de sintomas, na modulação dos níveis de fatores imunológicos e na redução de recidivas na rinite. No entanto, a sua eficácia e segurança no tratamento da rinite ainda precisam ser confirmadas. Mais pesquisas de alta qualidade são necessárias para fornecer evidências confiáveis para a aplicação clínica desta terapêutica.^{584,585}

10. Avaliação do controle clínico

10.1. Escala Visual Analógica (EVA)

A EVA é uma ferramenta simples e amplamente utilizada para avaliar a gravidade dos sintomas e o impacto da RA. A EVA possui correlação significativa com outros indicadores de gravidade da rinite tais como o escore de questionários de qualidade de vida (RQLQ) e a classificação de gravidade da rinite pela iniciativa ARIA. A EVA é usualmente graduada de 0 a 100mm ou 10cm, sendo 0 a ausência de sintomas/incômodo. A EVA pode ser empregada para diferentes perguntas, sendo as mais comuns o controle dos sintomas de rinite no último dia ou na última semana. Em estudo de validação, a EVA demonstrou ser sensível na detecção de alterações de sintomas e qualidade de vida e a menor diferença clinicamente importante foi de 23mm (escala de 0 a 100).⁵⁸⁶ Diversas sociedades médicas recomendam o uso da EVA no monitoramento dos sintomas da RA empregando a seguinte classificação: sintomas leves/controlados 0-20mm; sintomas moderados/parcialmente controlados 21-49; sintomas intensos/não controlados 50 - 100mm.^{587,588}

10.2. Questionários

Vários questionários ou escores de avaliação do controle da rinite foram propostos nos últimos anos. De modo geral, esses questionários diferem no enfoque dado ao conceito de controle, ora abordando mais intensamente os sintomas da doença, ora valorizando o impacto das consequências da RA nas atividades e na vida diária. Além disso, observam-se questionários específicos para a avaliação da rinite e questionários que abordam simultaneamente a rinite alérgica e a asma.

10.2.1. Teste de Avaliação de Controle da Rinite - Rhinitis Control Assessment Test (RCAT)

O RCAT é um questionário simples e autoaplicável de seis perguntas que avalia, na última semana, a intensidade dos sintomas nasais e oculares, a interferência da rinite sobre o sono e as atividades e a avaliação pessoal do paciente sobre o controle da sua doença.⁵⁸⁹ Este questionário foi validado em adultos, mostrando-se confiável e reprodutível.⁵⁸⁹ Cada questão é pontuada de 1 a 5 e o escore do questionário varia de 6 a 30 pontos, sendo notas iguais ou inferiores a 21 indicativas de não controle da rinite.⁵⁸⁹ O RCAT foi traduzido para o português (cultura brasileira) e validado em adolescentes com bom poder discriminativo para separar pacientes com RA controlada e não controlada.⁵⁹⁰

10.2.2. Teste de Controle de Asma e Rinite Alérgica - Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test (CARAT)

O CARAT é um questionário que avalia conjuntamente o controle da asma e da RA. Este questionário, desenvolvido originalmente em português (cultura portuguesa), possui 10 questões que abordam sintomas de via aérea superior e inferior, alterações do sono, limitação de atividades e uso de medicações. O CARAT avalia o período das últimas quatro semanas, varia de 0 a 30 pontos e notas superiores a 24 indicam bom controle da rinite e da asma.⁵⁹¹ A mínima diferença clinicamente importante é de 3,5 pontos. O questionário apresenta boas propriedades



psicométricas, como consistência interna, confiabilidade e responsividade.⁵⁹²

Uma versão pediátrica deste questionário, denominada CARATKids, foi desenvolvida para aplicação em crianças de seis a 12 anos. Esta versão possui 13 questões de respostas afirmativas ou negativas, sendo oito para as crianças e cinco para os pais. O escore total do CARATKids varia de 0 a 13 pontos, escore igual ou maior que pontos indicam não controle da asma e rinite e a mínima diferença clinicamente importante é de 3 pontos.^{593,594} O CARATKids foi adaptado e validado para o português de cultura brasileira.⁵⁹⁵

10.2.3. MASK-air

MASK-air é um aplicativo para aparelhos móveis que contém questionários diários para registrar o impacto dos sintomas da RA. Este aplicativo foi desenvolvido em 2015 e é disponível em muitos países como o Brasil. O MASK-air utiliza a escala visual-analógica (EVA, escala 0 a 100mm) para mensurar várias questões, como o impacto dos sintomas nasais e dos oculares e a qualidade do sono. Em estudo de validação, o MASK-air se mostrou um instrumento acurado de avaliação diária do impacto da RA.⁵⁹⁶ Nos últimos anos, este instrumento foi empregado em diversos estudos de vida real na rinite alérgica e na comparação da ação terapêutica de medicamentos.^{596,597}

10.2.4. Sistema de Escores de Controle de Rinite

O sistema de escores de controle de rinite (do inglês *Rhinitis Control Scoring System* - RCSS) é um questionário

desenvolvido para avaliar de maneira quantitativa o controle da rinite alérgica durante uma semana. Neste questionário, cinco sintomas (espirros, rinorreia anterior, obstrução nasal, prurido nasal e sinais de conjuntivite) são avaliados individualmente tanto em intensidade (em porcentagem) como em frequência, cada item tem pontuação de 2% a 10%. A soma destas notas fornece uma pontuação final que representa a porcentagem de controle do paciente, com variação de 20% (pior controle) a 100% (melhor controle). Este escore foi validado em adultos, apresentando forte correlação com questionário específico de qualidade de vida e com escore de sintomas nasais e moderada correlação com a escala visual analógica.⁵⁹⁷

10.2.5. Teste de Controle de Rinite Alérgica

O teste de controle da rinite alérgica (do inglês *Allergic Rhinitis Control Test* - ARCT)⁷ é um questionário autoaplicável que avalia o controle da rinite alérgica baseado nos sintomas nas últimas duas semanas. É composto por cinco questões pontuadas individualmente de 1 a 5, e que são somadas para obtenção de um escore que varia de 5 (pior pontuação) a 25 (melhor pontuação).⁵⁹⁸

As questões consideram comprometimento da qualidade de vida, irritabilidade, impacto no sono, uso de medicamentos adicionais para controle da rinite e percepção de controle da doença por parte do paciente. A rinite é considerada controlada quando a soma atinge pontuação ≥ 20 . Este ponto de corte apresenta sensibilidade de 55%, especificidade de 90% e valor preditivo positivo de 94%.⁵⁹⁹

O ARCT já foi utilizado em estudos prospectivos em adultos, demonstrando ser uma boa ferramenta objetiva para direcionar a farmacoterapia na RA.⁶⁰⁰

11. Outras rinites

11.1. Rinites infecciosas- virais / bacterianas / fúngicas

11.1.1. Viral e Bacteriana

Para muitos autores e, na prática diária de clínicos e especialistas, a rinite viral é sinônimo de resfriado comum e, de fato, são maneiras de relatar o mesmo quadro.¹ O termo rinite viral deveria ser utilizado para descrever o acometimento da mucosa nasal por vírus, na doença clínica do resfriado comum.⁶⁰¹

A mesma dificuldade de entendimento ocorre na rinite bacteriana, que diante da falta de evidência direta de infecção bacteriana da mucosa nasal, a mesma, fica definida como uma suposta complicação bacteriana da rinite viral, acometendo a cavidade nasal e compartimentos adjacentes, como os seios da face.⁶⁰¹

São quadros muito comuns, especialmente em crianças atingindo sete a 10 episódios anuais.⁶⁰²

Vale lembrar que os mecanismos antivirais e antibacterianos de defesa do hospedeiro, disponíveis para a

mucosa nasal, são competentes. Por esta razão, a infecção nasal por patógenos bacterianos extracelulares é raramente estabelecida e a infecção pelos vírus respiratórios é autolimitada, com morbidade de curta duração e sem mortalidade.² No entanto, para populações de risco, essas infecções predispõem a complicações mais graves dos seios da face, ouvido médio e pulmões.⁶⁰²

Em termos de etiologia, as rinites virais / resfriados comuns, são causados por uma diversidade de vírus, incluindo múltiplas cepas de rinovírus, coronavírus, vírus influenza, vírus parainfluenza, vírus sincicial respiratório, adenovírus, enterovírus entre outros. No total, estima-se que mais de 200 cepas virais estejam envolvidas.^{603,604} A incubação dura normalmente de 2 a 4 dias.⁶⁰⁵

Os sintomas nasais podem estar relacionados à ação direta do vírus na mucosa, mas também por uma resposta imunomediada^{606,607} e incluem congestão nasal típica, espirros, coriza, tosse, por vezes produtiva, dor de garganta de intensidade variável e mal-estar, o que causa um efeito negativo no bem-estar geral.⁶⁰⁷ Muitas vezes e a depender do agente etiológico, os sintomas não ficam restritos às vias respiratórias (Quadro 5).^{602,606,607}



Foi demonstrado que infecções de vias aéreas superiores causadas por rinovírus têm papel importante na etiologia da rinossinusite aguda, pela diminuição do transporte mucociliar, edema de mucosa e obstrução de óstios dos seios paranasais.^{602,608} Deve-se suspeitar de possível complicação da rinite aguda viral para rinossinusite pós-viral se na evolução do resfriado comum houver piora dos sintomas após o quinto dia de doença ou persistência de sintomas superior a 10 dias.^{602,608}

A infecção pelo vírus da influenza (tipo A) está relacionada a possíveis complicações em crianças menores de dois anos, pacientes idosos, pacientes com cardiopatia, nefropatas, hepatopatas, com doenças hematológicas, pneumopatia, com distúrbios metabólicos ou com imunodeficiência.⁶⁰⁹

Buscando a redução da morbidade e mortalidade destas complicações, medidas de prevenção e tratamento eficazes vem sendo buscadas. Como os vírus que causam a rinite são transmitidos pelo contacto interpessoal, as medidas profiláticas mais adequadas são uma boa higiene e evitar contactantes sintomáticos. A eficácia profilática da vacinação e da terapia passiva com imunoglobulina foi demonstrada para infecções por influenza, SARS-CoV2 e VSR, respectivamente.^{601,602}

Os tratamentos farmacológicos existentes para a rinite viral são, na maioria, paliativos, enquanto o tratamento antiviral tem eficácia teórica não demonstrou diminuir o risco de complicações.⁶⁰²

Estudos não apontaram evidências significativas de benefícios no uso de antibióticos para o resfriado comum (rinite viral) ou até mesmo para rinite purulenta aguda (rinite bacteriana) mesmo com sintomas persistentes em crianças ou adultos (quatro estudos com 723 participantes - RR:0,73, IC95%:0,47 a 1,13).⁶¹⁰ Diante das evidências que estes fármacos causam efeitos adversos significativos em adultos e crianças seu uso não é recomendado rotineiramente. (Quadro 5)

11.1.2. Fúngica

Como os fungos estão presentes em todo o ambiente, a exposição humana é inevitável e a respiração normal irá

depositar rotineiramente elementos fúngicos no nariz e nos seios paranasais, que, comumente, não têm consequências relevantes.⁶¹¹

Em determinadas situações, as espécies fúngicas podem causar doença nasossinusal, com resultados clínicos que variam desde sintomas leves até graves como a infecção invasiva intracraniana e morte.^{611,612}

O acometimento do nariz e dos seios paranasais por fungos, é categorizada principalmente com base no grau de invasão fúngica nos tecidos locais.^{611,612}

Vale comentar, que estudos epidemiológicos, comparando pacientes com rinossinusite e controles normais, mostrou altos índices de identificação de fungos em ambos os grupos, reforçando a ideia de que a simples identificação do fungo não determina a doença e sim, resultado do estado imunológico do hospedeiro.⁶¹¹⁻⁶¹³

11.1.2.1. Rinossinusite fúngica alérgica

Indivíduos com suspeita de RA fúngica, apresentam sintomas típicos de outras rinossinusite crônicas, incluindo congestão nasal, dor/pressão facial, secreção nasal e diminuição do olfato. Do ponto de vista epidemiológico, os pacientes com rinossinusite alérgica fúngica, são mais jovens, têm maior probabilidade de serem homens e de serem negros americanos.^{614,615} A maioria dos pacientes tem um sistema imunológico intacto e muitas vezes, histórico de atopia, incluindo rinite alérgica e /ou asma. Muitas vezes, suspeita-se do diagnóstico de rinossinusite alérgica fúngica com base nas características radiográficas.^{614,615}

Mais recentemente, o Grupo de Trabalho da Sociedade Internacional de Micologia Humana e Animal, clareou a fisiopatologia da rinossinusite alérgica fúngica, onde a condição seria um subtipo da rinossinusite crônica com pólipos nasais.⁶¹⁶ Histologicamente o paciente com rinossinusite crônica com pólipos nasais apresenta mucina eosinofílica evidente, nos casos onde hifas fúngicas são detectáveis no interior da mucina, o diagnóstico de rinossinusite fúngica e é considerado, rinossinusite alérgica fúngica, se houver hipersensibilidade tipo 1 a fungos comprovada, caso não haja envolvimento da mediação da IgE, caracteriza-se por um rinossinusite fúngica eosinofílica (Quadro 7).^{611,612,617}

Quadro 5.

RINITE INFECCIOSA VIRAL				
	VÍRUS COMUNS	INFLUENZA	SARS-CoV- 2	ALÉRGICA
Duração sintomas	Início gradual duração < 14 dias	Início súbito - duração 7 - 14 dias	Evolução variável Duração 7 - 25 dias	Início súbito duração muitas semanas
Espirros	Comum	Não	Não	Comum
Coriza e obstrução nasal	Comum	Por vezes	Raro	Comum
Dor de garganta	Comum	Por vezes	Por vezes	Por vezes (leve)
Tosse (tipo)	Comum (úmida)	Comum (seca)	Comum (seca)	Rara (seca)
Dores gerais	Comum	Comum	Por vezes	Não
Perda de paladar e olfato	Por vezes	Por vezes	Comum	Raro
Febre	Raro	Comum	Comum	Não



Quadro 7. Características clínicas e laboratoriais da rinossinusite fúngica alérgica e eosinofílica.^{611,612,616}

Rinossinusite fúngica alérgica	Rinossinusite fúngica eosinofílica
Pólipos	Pólipos
Mucina eosinofílica	Mucina eosinofílica
Hifas fungos (+)	Hifas fungos (+)
Teste alérgico +	Teste alérgico -
Inflamação IgE mediada	Inflamação não IgE mediada
Imunoterapia pode ser efetiva	Imunoterapia não efetiva

Do ponto de vista da abordagem clínica, esta distinção só tem importância na medida em que a imunoterapia (subcutânea ou sublingual) poderia ser considerada na rinossinusite alérgica fúngica, ao passo que não estaria indicada na se rinossinusite fúngica eosinofílica.⁶¹⁶ Além da imunoterapia, o tratamento clínico das duas condições não tem distinção.

11.2. Rinite eosinofílica não alérgica

A rinite eosinofílica não alérgica (RENA) é um dos tipos mais comuns de rinite não alérgica inflamatória, descrito pela primeira vez em 1981.²⁰ A presença do eosinófilo na mucosa respiratória nasal e no muco identifica a causa da inflamação neste local. É caracterizada por sintomas consistentes com rinite alérgica perene, sem haver atopia, mas com a presença de eosinofilia local observada na citologia nasal. A fisiopatologia da RENA não é bem compreendida, mas um componente-chave envolve a inflamação eosinofílica local crônica contínua, com liberação não específica de histamina.²⁰

Os pacientes com RENA relatam sintomas semelhantes aos da RA perene: congestão nasal, rinorreia abundante, espirros e prurido nasal e ocular. Uma característica proeminente da RENA é a disfunção olfatória. Pacientes com RENA demonstram limiares significativamente mais altos nos testes de olfato do que pacientes com AR sazonal e perene.²⁰

O diagnóstico é realizado a partir de uma história cuidadosa. Os achados no exame físico não são muito diferentes dos encontrados em pacientes com RA perene (conchas pálidas e hipertrofiadas), e testes cutâneos ou *in vitro* negativos para alergia. A citologia nasal é caracterizada pela eosinofilia proeminente, geralmente de 3% a 25% no esfregaço nasal, dependendo dos estudos. Além disso, biópsias nasais desses pacientes comumente mostram aumento no número de mastócitos com degranulação proeminente.²⁰

Os estudos têm comprovado o papel da inflamação crônica no desenvolvimento da RENA com aumento na migração trans endotelial de eosinófilos no lavado nasal, que são atraídos e ativados por quimiocinas e citocinas. Especificamente, a RENA é caracterizada por níveis elevados de triptase e proteína catiônica eosinofílica no fluido nasal. Níveis elevados de interleucina (IL)-1 β , IL-17, interferon (IFN)- γ , fator de necrose tumoral (TNF)- α , proteína quimioatratante de monócitos (MCP)-1 e RANTES (expressa e presumivelmente secretada após ativação normal de

células T) no fluido nasal foram encontrados na RENA em comparação com os controles.^{20,618-623}

A RENA pode ocorrer isoladamente, mas pode estar associada ou ser um precursor da doença respiratória associada à aspirina (DREA), um fator de risco para a indução ou exacerbação da apnea obstrutiva do sono, e à uma maior tendência para hiperreatividade das vias aéreas inferiores.²⁰

A RENA é principalmente tratada com corticosteroides intranasais, que diminuem a quimiotaxia de neutrófilos e eosinófilos, reduzem a liberação de mediadores de mastócitos e basófilos e resultam em edema mucoso reduzido e inflamação local.⁶²⁴ Uma análise combinada de três estudos prospectivos, duplo-cegos, randomizados, controlados por placebo, de 983 pacientes onde 309 dos quais foram classificados como RENA, demonstrou um efeito positivo do tratamento usando CI com melhora nos sintomas de obstrução nasal, gotejamento pós-nasal e rinorreia.⁶²⁵ Além disso, o antihistamínico intranasal azelastina e os antagonistas dos receptores de leucotrienos (LTRA) têm mostrado reduzir os sintomas de rinite, incluindo gotejamento pós-nasal, espirros, rinorreia e congestão.⁶²⁶

11.3. Rinite induzida por fármacos

A rinite induzida por fármacos é aquela em que os sintomas são secundários a medicamentos sistêmicos. Classicamente ela pode ser classificada em três tipos:²⁰

- **Inflamatório local:** ocorre quando o uso de um medicamento causa uma alteração direta nos mediadores inflamatórios na mucosa nasal;
- **Neurogênico:** ocorre após o uso de um medicamento que modula sistemicamente a estimulação neural, levando a alterações subsequentes na mucosa nasal; e
- **Idiopático:** é aplicado quando um mecanismo bem definido não foi elucidado.

Tipo inflamatório local: A ingestão sistêmica de anti-inflamatórios não esteroides (AINEs) em pacientes específicos, pode causar sintomas respiratórios e estar associada à polipose nasal e asma devido ao metabolismo anormal do ácido araquidônico. Os AINEs inibem a ciclooxigenase (COX)-1, levando à diminuição da produção de prostaglandina E2 e ao aumento da de leucotrienos (LT) devido a um desequilíbrio em direção à via da lipoxigenase. A redução da PGE2 e o aumento da produção de LTC4, LTD4 e LTE4 contribuem para a inflamação eosinofílica e de mastócitos no trato respiratório superior e inferior.^{20,627}



Tipo neurogênico: A rinite não alérgica do tipo neurogênico é causada pela modulação induzida por drogas no sistema nervoso autônomo. Anti-hipertensivos e vasodilatadores estão entre as muitas classes de drogas que causam rinite não alérgica do tipo neurogênico induzida por drogas. Outras drogas não específicas, como psicotrópicos e imunossuppressores, têm mecanismos diretos desconhecidos e são categorizadas como tipo idiopático, mas também podem causar efeitos neuro moduladores destas mesmas drogas. São exemplos os moduladores alfa e beta-adrenérgicos, os inibidores da fosfodiesterase, e os inibidores da enzima conversora de angiotensina.^{2,627}

- a) **Moduladores alfa e beta-adrenérgicos:** eles são indicados para diversas doenças cardiovasculares e respiratórias. O mecanismo de ação é decorrente da ação direta dos fármacos na inervação simpática e parassimpática que influencia a fisiologia nasal durante o uso destes medicamentos. Antagonistas alfa e beta-adrenérgicos e agonistas alfa pré-sinápticos causam diminuição do tônus simpático e estimulação parassimpática, produzindo edema mucoso, congestão nasal e rinorreia.^{2,627}
- b) **Inibidores da fosfodiesterase (PDE):** previnem a degradação enzimática dos nucleotídeos cíclicos. Essa inibição tem efeitos diversos, incluindo relaxamento muscular liso, vasodilatação e broncodilatação, tornando esses agentes úteis para o tratamento de numerosas doenças. Os inibidores da PDE-3 e PDE-5 são comumente usados para tratar claudicação intermitente, insuficiência cardíaca, hipertensão pulmonar, sintomas do trato urinário inferior e disfunção erétil. Os inibidores da PDE-3 não seletivos inibem a hidrólise do monofosfato de adenosina cíclico (cAMP), o que eventualmente previne a agregação plaquetária e encoraja a vasodilatação com aumento do fluxo sanguíneo nas extremidades.^{2,627,628}
- c) **Inibidores da enzima conversora de angiotensina (IECA):** inibem a conversão da angiotensina I em angiotensina II nos pulmões e são comumente usados para doenças cardíacas e renais. Os IECA aumentam a produção de bradicinina, um peptídeo inflamatório que causa vasodilatação e contração do músculo liso. Os receptores de bradicinina B1 e B2 foram demonstrados na mucosa nasal, e a aplicação de bradicinina à mucosa nasal resultou em aumento dos espirros, além de tosse, rinorreia e congestão nasal.^{2,627}

11.4. Rinite medicamentosa

É a induzida por drogas e resultante do uso prolongado de descongestionantes intranasais tópicos (DITs). Os DITs tópicos estão prontamente disponíveis sem prescrição médica e muitas vezes carecem de advertência apropriada sobre o uso prolongado, o que pode resultar em uso excessivo e dependência.²⁰

Embora não existam critérios diagnósticos consensuais, a rinite medicamentosa foi originalmente associada à tríade de uso prolongado de DITs, obstrução nasal persistente e edema de rebote da mucosa nasal. Os pacientes apresentam congestão nasal, muitas vezes sem rinorreia ou espirros, e podem notar redução da eficácia, ou taquifilaxia, com o uso adicional de DITs. O exame físico é variável, mas muitas vezes revela edema, eritema e hiperemia da mucosa nasal.⁶²⁹

A rinite medicamentosa pode causar edema mucoso, vasodilatação e produção de mediadores inflamatórios. Vasoconstrição e lesão mucosa frequentemente acompanham o uso destes medicamentos, e não podemos deixar de salientar, especialmente no uso de drogas tóxicas ilícitas. A rinite induzida por medicamentos difere da RA, pois não é induzida por alérgenos nem depende de mecanismos de IgE, embora os sintomas possam ser semelhantes.²⁰

A estimulação dos receptores α -adrenérgicos resulta em vasoconstrição com consequente aumento da permeabilidade nasal devido à diminuição do fluxo sanguíneo e ao aumento do esvaziamento dos sinusoides. As duas classes de descongestionantes nasais mais utilizadas são as imidazolininas e aminas simpatomiméticas. As imidazolininas são agonistas dos receptores α -2, enquanto as aminas simpatomiméticas estimulam a liberação pré-sináptica de norepinefrina. A norepinefrina estimula os receptores α -adrenérgicos e estimula fracamente os receptores β -adrenérgicos. Ambas as classes de medicamentos têm início rápido, são potentes e têm longa duração.^{2,629}

O mecanismo fisiopatológico exato que causa a rinite medicamentosa não é claro, embora existam várias hipóteses:²⁰

1. Vasoconstrição crônica causa hipóxia e isquemia tecidual nasal recorrente, o que pode causar edema intersticial;
2. Mudanças na permeabilidade endotelial podem resultar em aumento do edema; e
3. O uso contínuo de DITs pode diminuir a norepinefrina endógena e regular negativamente os α -receptores, por *feedback* neural negativo, causando diminuição da resposta adrenérgica.

Células inflamatórias, mediadores inflamatórios locais, estimulação parassimpática não inibida e aumento da produção de muco também contribuem para os sintomas.

Mudanças histológicas na mucosa após o uso prolongado de DITs incluem lesão e perda ciliar, lesão celular epitelial, metaplasia e hiperplasia epitelial, espaços intercelulares dilatados, hiperplasia de células caliciformes e edema.

O cloreto de benzalcônio, um conservante antimicrobiano usado em alguns *sprays* nasais, tem sido implicado no mecanismo da rinite medicamentosa. Estudos têm demonstrado que o cloreto de benzalcônio é tóxico para o epitélio nasal e induz edema mucoso, propagando a rinite medicamentosa, embora os dados sejam inconclusivos.⁶³⁰

Nem a duração ou a dose cumulativa de DIT necessárias para iniciar a rinite medicamentosa são conhecidas. A congestão rebote pode se desenvolver após três a 10 dias de uso do medicamento, mas pode não ocorrer até após 30 dias. Outros estudos demonstraram a falta de congestão rebote após oito semanas de uso contínuo. Além disso, dobrar a dose de imidazolinina intranasal não aumentou a extensão do edema rebote. Embora inconclusivos, os estudos sugerem que o uso de DITs deve ser interrompido após três dias para evitar a congestão de rebote.^{2,629}

O tratamento da rinite medicamentosa, apesar da falta de diretrizes formais de tratamento, a descontinuação dos DITs é fundamental. Os pacientes devem ser educados sobre produtos de venda livre contendo descongestionantes, pois as informações nas embalagens podem ser inadequadas.²⁰

Vários tratamentos foram testados, incluindo cromoglicato nasal, soluções salinas nasais, antihistamínicos orais/intranasais, injeções de esteroides nas conchas nasais



e corticosteroides orais/intranasais. Os corticosteroides intranasais são o tratamento mais comum para a rinite medicamentosa. Muitos iniciam os corticosteroides intranasais enquanto reduzem os DITs.^{625,626,631}

Frequentemente, há uma rinite subjacente não diagnosticada e/ou um problema anatômico que iniciou o uso de descongestionantes, e isso deve ser tratado para aliviar o impulso do paciente em usar DITs. Para casos refratários, esteroides orais e redução das conchas nasais inferiores podem ser considerados.²⁰

A rinite medicamentosa está tipicamente associada à exposição repetida aos DITs, com aumento dos sintomas quando o medicamento é interrompido. Em contraste, a RA está classicamente associada a um gatilho alérgico, com sintomas semelhantes e aumento após a exposição ao alérgeno e dependendo da inflamação mediada por IgE. É possível que ambas possam coexistir, e um histórico cuidadoso deve ser obtido em relação a esses gatilhos para obter um diagnóstico preciso e fornecer tratamento adequado.⁶³²

11.5. Rinite idiopática

É uma rinopatia crônica cujo diagnóstico é por exclusão de outras rinites. Pode ser descrita como uma rinite não-alérgica não-inflamatória crônica, definida por alguns autores como rinopatia não-alérgica.⁶³³ As características clínicas incluem sintomas primários de congestão nasal e rinorreia, gotejamento pós-nasal, limpeza da garganta, tosse, disfunção da tuba auditiva de Eustáquio, espirros, hiposmia, pressão facial e cefaleia. Esses sintomas podem ser perenes, persistentes ou sazonais, e são tipicamente desencadeados por estímulos definidos, como ar frio, mudanças climáticas, alterações de temperatura, umidade, pressão barométrica, odores fortes, fumaça de tabaco, mudanças nos níveis hormonais sexuais, poluentes ambientais, exercício físico e álcool. Notadamente, a falta de um gatilho definido não exclui o diagnóstico de rinite idiopática.²⁰

A prevalência da rinite idiopática, a segunda forma mais comum de rinopatia, está entre 7% e 9,6% na população adulta nos Estados Unidos e na Europa e é encontrada em 71% dos casos, ocorrendo com uma razão feminino:masculino de 2:1 a 3:1 e é de aparecimento após os 20 anos de idade. É definida pela ausência de uma resposta imunológica mediada pela IgE. O termo rinite idiopática foi sugerido para substituir a rinopatia vasomotora, pois a inflamação alérgica está ausente na patogênese, e a causa vasomotora não explica a patogênese de todos os casos.^{20,633}

A mucosa nasal de pacientes com rinite idiopática pode exibir eritema e rinorreia clara. Testes alérgicos podem ser usados para diferenciar entre rinite idiopática e RA. A rinopatia idiopática, tem sido associada à disfunção autonômica e atribuída a um desequilíbrio entre os sistemas parassimpático e simpático.^{20,633}

Anormalidades neurosensoriais são consideradas importantes no desenvolvimento da rinite idiopática. Em avaliações anteriores das respostas centrais aos estímulos olfativos, indivíduos com rinite idiopática foram submetidos à ressonância magnética funcional após exposição a diferentes odores (baunilha e fumaça de nogueira). As descobertas incluíram aumento do fluxo sanguíneo para

o córtex olfativo, levando à hipótese de uma resposta neurológica alterada.^{20,633}

O tratamento clínico da rinite idiopática inclui sprays nasais tópicos com respostas variáveis, utilizados isoladamente ou em combinação. Os mais utilizados são: CI, azelastina tópica e brometo de ipratrópio. Além disso, tratamentos adicionais incluem *sprays* ou lavagens nasais salinas, especialmente quando existe gotejamento pós-nasal importante.^{624,626}

Para pacientes sintomáticos refratários ao tratamento clínico, abordagens cirúrgicas visando o nervo vidiano e seus ramos têm mostrado controle dos sintomas. Estes incluem injeções de toxina botulínica, neurectomia endoscópica do vidiano, neurectomia nasal posterior endoscópica e crio cirurgia do nervo nasal posterior. Devemos salientar que estes procedimentos não são livres de efeitos adversos indesejáveis. A neurectomia nasal posterior é supostamente associada a taxas mais baixas de complicações de olho seco do que a neurectomia do vidiano. Estudos recentes mostram que a crioterapia em consultório pode alcançar melhora na rinorreia e congestão por até 1 ano.²⁰

11.6. Rinite por irritantes

Também conhecida por rinite química, é a que ocorre devido à exposição da mucosa nasal a agentes irritativos, ou químicos irritantes. As exposições a produtos químicos e poluentes ambientais aumentam a cada dia, e os pacientes podem apresentar sintomas de rinite que não necessariamente se encaixam em um perfil alérgico tradicional.²⁰

Os produtos químicos podem causar irritação neural, gerando os sintomas típicos de irritação, como congestão, espirros, coriza nasal, desconforto nasal, drenagem pós-nasal, dor de cabeça, disfunção olfatória e epistaxe e irritação conjuntival. Esses sintomas superiores podem estar associados a sintomas das vias aéreas inferiores. A diferenciação diagnóstica da rinite irritativa é ampla, incluindo a rinite ocupacional, mas nem toda rinite irritativa é ocupacional. Tipicamente, a diferenciação deve incluir causas tanto de RA quanto de rinite não alérgica, bem como rinite mista, rinossinusite aguda recorrente e rinossinusite crônica.²⁰

As exposições em casa e no trabalho são elementos importantes a serem obtidos na história clínica. Existem muitos produtos químicos com os quais ocupações específicas estão intimamente associadas, e os produtos químicos domésticos também podem desempenhar um papel.²⁰

Compostos orgânicos voláteis, como benzeno, tolueno e a produção secundária de formaldeído podem ser encontrados em produtos de limpeza, móveis, plásticos, pisos e podem causar disfunção da barreira e inflamação tanto nas vias aéreas superiores quanto inferiores. Substâncias químicas conhecidas por causar inflamação respiratória e, em alguns casos, sensibilização alérgica, incluem diisocianatos, anidridos ácidos, alguns sais de platina, corantes reativos e muitos produtos de limpeza usados em hospitais e na era da pandemia, incluindo glutaraldeído, compostos de amônio quaternário e cloramina. Em geral, perguntar sobre exposição a vapores, fumaça e poeira pode ser útil para determinar se um paciente tem contato com agentes irritantes.⁶³⁴



Partículas químicas maiores com diâmetro superior a 10 µm geralmente são depositadas nas vias aéreas superiores e agentes como amônia, formaldeído, dióxido de nitrogênio ou dióxido de enxofre, entre outros, podem facilmente alterar a barreira epitelial respiratória.²⁰ Essas alterações geralmente não são mediadas por IgE, mas por uma resposta reflexa frequentemente chamada de inflamação neurogênica. Um subconjunto desses indivíduos envolvidos em incidentes de exposição única pode desenvolver sintomas persistentes e crônicos. Esse fenômeno foi descrito como síndrome de disfunção reativa das vias aéreas superiores quando apenas os sintomas de rinite estão presentes e síndrome de disfunção reativa das vias aéreas quando sintomas semelhantes aos da asma estão presentes.²⁰

Ainda há debate sobre o mecanismo exato por trás da sensibilização a esses produtos químicos. No entanto, compostos químicos menores devem se associar a moléculas de proteína maiores para induzir uma resposta imune. Como resultado, a avaliação da sensibilização por meio de testes cutâneos e/ou avaliação de sIgE pode ser útil e, no futuro, imunoensaios baseados em respostas celulares podem servir como melhores biomarcadores de exposição a produtos químicos.²⁰

O tratamento visa a higiene ambiental, evitando-se os agentes irritantes e/ou químicos. O uso da lavagem nasal auxilia na limpeza da mucosa nasal e consequente menor contato com os agentes. Os CI são indicados pelo sua potente ação anti-inflamatória na mucosa nasal.⁶²⁶

11.7. Rinite gustativa e associada a alimentos

É caracterizada por rinorreia aquosa, unilateral e/ou bilateral, alguns minutos após a ingestão de alimentos, geralmente alimentos picantes como pimentas e outros que contenham capsaicina. A rinorreia dura enquanto o alimento é ingerido.²⁰

A rinite gustativa pode ser erroneamente confundida com alergia mediada por IgE, mas não há espirros, prurido ou dor facial, e o curso da rinorreia é autolimitado. Não há perturbação associada do olfato ou paladar. A rinite gustativa ocorre com mais frequência em pacientes com RA e pacientes que têm histórico de tabagismo, mas não naqueles com asma ou alergias alimentares.^{20,635}

A sua fisiopatologia foi confirmada por observações farmacológicas e estudos de imunohistologia, onde os sintomas ocorrem por ativação de arco reflexo neural iniciado após a estimulação de nervos sensoriais aferentes. Isso leva à estimulação do sistema nervoso eferente parassimpático para as glândulas submucosas da mucosa nasal. É também possível que as interações entre o sistema nervoso simpático e parassimpático possam levar a uma atividade não inibida do sistema parassimpático com rinorreia resultante. Por exemplo, a capsaicina química é conhecida por causar rinite gustativa. O receptor da capsaicina é um receptor potencial transitório vaniloide subtipo 1 (TRPV1) presente em células neuronais e não neuronais ao longo da mucosa nasal e do epitélio oral. Um efeito direto na secreção das células caliciformes pode ser desencadeado quando a capsaicina é ingerida.^{635,636}

O tratamento da rinite gustativa consiste em evitar o alimento provocador. Medicamentos anticolinérgicos tópicos, como o brometo de ipratrópio, são usados quando

houver o contato.⁶²⁵ O uso de capsaicina tópica e ressecção do nervo nasal posterior (NNP) foram propostos como último recurso para rinite gustativa intratável.⁶³⁵

11.8. Rinite induzida por ingestão de álcool

A exacerbação de sintomas respiratórios após ingestão de álcool ocorre em aproximadamente 3% a 4% da população geral. Entre os sintomas nasais, a obstrução é o mais comum e pode ser acompanhado por rinorreia, espirros e sintomas das vias aéreas inferiores. Isso é relatado em pacientes com RA, asma, doença pulmonar obstrutiva crônica e enfisema. Até 75% dos pacientes com DREA sofrem exacerbações de sintomas respiratórios quando consomem álcool. As exacerbações de sintomas ocorrem relativamente logo após a ingestão de álcool, muitas vezes estão associadas à ingestão de pequenos volumes e parecem correlacionar-se com os níveis máximos de álcool no sangue. Tais sintomas podem surgir independentemente do tipo de álcool ingerido. Essas reações ao consumo de álcool são mais prevalentes em pacientes com rinosinusite crônica com pólipos nasais que sofrem com doença grave e recorrente e estão relacionadas com a gravidade da inflamação das vias aéreas superiores. Em pacientes com DREA, a gravidade dos sintomas respiratórios induzidos por aspirina está positivamente relacionada com a gravidade das reações induzidas por álcool. As exacerbações dos sintomas respiratórios em resposta ao álcool foram mostradas como diminuídas após dessensibilização à aspirina em pacientes com DREA. Pacientes com DREA têm níveis basais elevados de leucotrienos cisteínicos, que são propostos como mediadores das reações das vias aéreas superior e inferior à aspirina. Cardet e colegas propõem que os leucotrienos cisteínicos são também mediadores da resposta ao álcool nesses pacientes, apesar deste mecanismo ainda não ser totalmente conhecido. O consumo elevado de álcool está associado observacional e geneticamente com altos níveis séricos de IgE, embora não com doença alérgica.⁶³⁶⁻⁶³⁸

Dois possíveis mecanismos foram propostos como etiologia para essa observação:^{636,637}

- (1) o álcool altera o equilíbrio das respostas Th1 e Th2 em direção a uma resposta imune Th2 com efeito direto nas células B;
- (2) o álcool induz aumento da captação de endotoxinas do intestino, resultando em elevados índices de IgE.

11.9. Hormonal e Gestacional

As mudanças hormonais que ocorrem durante o ciclo menstrual, na puberdade, durante a gravidez e na menopausa têm sido consideradas como potenciais desencadeadoras de rinites não alérgicas. Embora a associação entre certas condições endócrinas, como o hipotireoidismo e a acromegalia, e este subtipo de rinite seja clássica, a evidência a favor dessa ligação ainda é limitada.⁶³⁸

A fisiopatologia da rinite hormonal ainda não está completamente esclarecida, mas alguns dos mecanismos pelos quais diferentes hormônios atuam são conhecidos. Os estrogênios, ao inibirem a atividade da acetilcolinesterase, aumentam a produção de acetilcolina pelo sistema



nervoso parassimpático, resultando em ingurgitamento vascular que se manifesta como obstrução nasal e/ou rinorreia. Tanto o betaestradiol quanto a progesterona não só aumentam a expressão dos receptores H1 da histamina no epitélio nasal e nas células do endotélio microvascular, como também desempenham um papel na migração e/ou desgranulação dos eosinófilos.⁶³⁹ Por outro lado, a testosterona diminui a ativação e a sobrevivência dos eosinófilos.⁶³⁸

A forma mais comum de rinite hormonal é conhecida como “rinite gravídica” ou “rinite vasomotora da gravidez”. Esta condição é caracterizada pela presença de rinite sem uma causa identificada como alérgica, infecciosa ou relacionada a medicamentos, e geralmente apresenta rinorreia aquosa e congestão nasal como sintomas predominantes.⁶³⁸

Os sintomas presentes na paciente são: edema da mucosa nasal, congestão e espirros e a otimização da vasodilatação local devido ao aumento do volume sanguíneo circulante. Tais manifestações geralmente permanecem por um período de seis semanas ou mais durante a gravidez e desaparecem completamente até duas semanas após o parto.⁶³⁸

O diagnóstico dessa forma de rinite é principalmente clínico, enquanto a investigação das causas pode ser adiada na maioria dos casos até o período pós-parto.⁶³⁸

A rinite gravídica em suas formas mais leves pode ser tratada com medidas não farmacológicas, como exercícios físicos, elevação da cabeça da cama e irrigação nasal com solução salina. No entanto, em casos moderados ou graves, pode ser necessário o uso de ciclos de corticoides nasais ou aplicação de descongestionantes nasais por curtos períodos.⁶³⁸

11.10. Rinite Emocional

A rinite emocional é um quadro que se manifesta em indivíduos suscetíveis em momentos de estresse, como sobrecarga psicológica, física, intelectual e emocional. Este distúrbio pode também surgir em outras circunstâncias, como durante o ato sexual, provavelmente devido à estimulação do sistema nervoso autônomo parassimpático. Transtornos psiquiátricos podem se assemelhar a condições médicas, como asma, laringite estridulosa e até mesmo à síndrome do pânico.¹⁹

A fisiopatologia desses sintomas pode estar relacionada a uma resposta do sistema nervoso autônomo, especificamente à ativação do ramo parassimpático, que pode causar vasodilatação e aumento da produção de muco nasal.¹⁹

Em situações de estresse emocional, o corpo pode liberar substâncias químicas, como histamina e outros mediadores inflamatórios, que podem levar à inflamação das membranas mucosas nasais e à congestão nasal. Além disso, o estresse emocional pode aumentar a sensibilidade do sistema nervoso central às percepções de desconforto nasal, tornando os sintomas ainda mais proeminentes.¹⁹

O sintoma principal é a obstrução nasal devido à congestão da mucosa. Outros sintomas podem incluir corrimento nasal claro, problemas de olfato, ansiedade e depressão.¹⁹

O diagnóstico é geralmente realizado por avaliação médica completa, que pode incluir história clínica detalhada, exame físico e, em alguns casos, testes adicionais, como testes de alergia ou exames de imagem dos seios paranasais.¹⁹

Se não houver uma causa médica subjacente identificável para os sintomas nasais associados a emoções, o tratamento pode se concentrar no manejo do estresse emocional e na adoção de medidas para aliviar a congestão nasal, como lavagem nasal com solução salina, uso de descongestionantes nasais, ou em alguns casos, terapia cognitivo-comportamental para lidar com o componente emocional dos sintomas.¹⁹

O objetivo do tratamento é promover um melhor equilíbrio entre trabalho e lazer, incorporando exercícios físicos e atividades para relaxamento e melhora da autoestima. Em alguns casos, pode ser necessário o uso de medicamentos apropriados e aconselhamento psiquiátrico.¹⁹

11.11. Rinite Atrófica Ozenosa

A rinite atrófica é caracterizada pela perda progressiva do revestimento da via aérea superior, acompanhada pela formação de crostas nasais, destruição óssea, atrofia da mucosa e uma congestão nasal paradoxal.⁶³⁸

Na fisiopatologia da rinite atrófica, são notadas mudanças histológicas que incluem a transformação do epitélio colunar pseudoestratificado em epitélio escamoso, alterações nos vasos sanguíneos, perda de sensibilidade, células caliciformes e células produtoras de muco. Isso leva à estagnação e a uma barreira mucociliar deficiente, muitas vezes resultando na colonização por organismos patogênicos.^{638,639}

Clinicamente, a rinite atrófica apresenta obstrução nasal, rinorreia posterior purulenta, formação de crostas, epistaxe, perda do olfato e sensação de pressão facial. É comum que esteja associada à sinusite. Há duas apresentações clínicas específicas identificadas: a forma seca, que ocorre em casos de longa duração, caracterizadas por secura nasal e mucosa nasal pálida e atrófica, com aderência de crostas; a forma úmida, que ocorre durante a inflamação ativa e se caracteriza pela presença de rinorreia mucopurulenta. É comum que essas duas formas coexistam na mucosa nasal, embora geralmente haja uma tendência para a evolução para a forma seca.⁶³⁷

A apresentação à rinoscopia pode variar dependendo da duração da doença e da presença de inflamação ou tecnologia ativa empregada. Em termos de imagem, é comum observar-se espessamento dos seios perinasais, perda de definição do complexo ostiomeatal, hipoplasia do seio maxilar, aumento das cavidades nasais e destruição das conchas inferiores e médias.⁶³⁸

O diagnóstico é estabelecido por critérios clínicos, incluindo a presença de pelo menos dois dos seguintes sintomas: epistaxe, anosmia, rinorreia purulenta, formação de crostas nasais, doença inflamatória crônica das vias respiratórias e duas ou mais cirurgias nasais, com duração mínima de seis meses. Ele pode ser confirmado por biópsia da mucosa nasal e exames de imagem.⁶⁴⁰

O tratamento da rinite atrófica visa principalmente o controle dos sintomas e envolve a manutenção da higiene nasal com uso regular de soluções salinas e hidratação nasal. A antibioterapia tópica ou sistêmica podem ser necessários em casos de secreções purulentas, conforme indicado pelos resultados microbiológicos. Em pacientes com resposta convencional ao tratamento médico, a terapia cirúrgica pode ser considerada.⁶³⁸



11.12. Rinite Atrófica Secundária

A rinite atrófica secundária (RAS) é a forma mais prevalente de rinite atrófica em países desenvolvidos, sendo clinicamente distinta da forma primária. Esta é frequentemente observada em clínicas especializadas em otorrinolaringologia e imunopatologia. Geralmente, a RAS é menos grave do que a rinite atrófica primária, resultando em menor impacto na qualidade de vida dos pacientes.⁶⁴¹

A associação da RAS com inflamação nasal crônica ou outras formas de lesão da mucosa nasal (como traumas, cirurgias, terapias antiangiogênicas, entre outras) sugere que o desenvolvimento da RAS é uma consequência comum resultante de várias formas de agressão à mucosa nasal. Estudos histopatológicos mostraram que na RAS há perda gradual do epitélio pseudoestratificado colunar ciliado nasal, com metaplasia para um epitélio escamoso desprovido de cílios, células caliciformes e células produtoras de muco.⁶⁴¹

Portanto, acredita-se que a fisiopatologia da RAS seja baseada na mudança do epitélio respiratório normal, com transição para um epitélio escamoso não-ciliado, o que reduz a capacidade de limpeza mucociliar e leva ao acúmulo subsequente de muco estagnado. Essas alterações criam um ambiente favorável para a sobreinfecção bacteriana crônica.⁶⁴¹

Os principais sintomas da RAS podem incluir obstrução nasal persistente; corrimento nasal, geralmente espesso e com odor desagradável; diminuição do olfato (anosmia) ou alterações no sentido do olfato (parosmia ou cacosmia); crostas secas ou úmidas no interior do nariz; sensação de secura nasal; epistaxe (sangramento nasal) ocasional; sensação de congestão nasal, mesmo sem evidência de muco e tosse crônica, especialmente durante a noite, devido à drenagem pós-nasal.⁶⁴¹

O diagnóstico da RAS geralmente envolve uma avaliação clínica completa, que pode incluir:⁶⁴¹

- **História clínica:** O médico irá perguntar sobre os sintomas que o paciente está experimentando, sua duração e gravidade, bem como qualquer fator desencadeante ou agravante;
- **Exame físico:** O médico examinará o interior do nariz usando um otoscópio ou um endoscópio nasal para avaliar a mucosa nasal, procurando por sinais de atrofia, crostas, secreções ou outras alterações;
- **Avaliação do olfato:** Testes de olfato podem ser realizados para avaliar a função olfativa do paciente, já que a perda ou alteração do olfato é comum na rinite atrófica secundária, e
- **Exames complementares:** Em alguns casos, exames adicionais podem ser necessários para confirmar o diagnóstico ou avaliar possíveis complicações. Isso pode incluir testes alérgicos, cultura de secreção nasal para identificar infecções bacterianas ou fúngicas, ou imagens dos seios paranasais para avaliar a extensão das alterações nasais.

O tratamento da RAS visa aliviar os sintomas, reduzir complicações e melhorar a qualidade de vida do paciente. As abordagens terapêuticas podem incluir:⁶⁴¹

- **Hidratação nasal:** O uso de soluções salinas para irrigação nasal pode ajudar a umedecer e limpar as passagens nasais, reduzindo a formação de crostas e melhorando a respiração nasal;

- **Lubrificação nasal:** O uso de géis ou pomadas nasais à base de óleo mineral ou outros agentes lubrificantes pode ajudar a aliviar a sensação de secura nasal e reduzir o desconforto;
- **Medicamentos tópicos:** O uso de corticosteroides nasais tópicos pode ajudar a reduzir a inflamação nasal e aliviar os sintomas. Em alguns casos, o médico pode prescrever antibióticos tópicos para tratar infecções secundárias;
- **Tratamento da infecção:** Se houver evidência de infecção bacteriana ou fúngica, o tratamento com antibióticos ou antifúngicos pode ser necessário;
- **Suplementação de vitaminas e minerais:** Em alguns casos, a suplementação com vitaminas e minerais, como vitamina A, zinco e ácidos graxos ômega-3, pode ajudar a promover a saúde da mucosa nasal;
- **Evitar irritantes nasais:** Evitar fatores que possam irritar a mucosa nasal, como fumaça de cigarro, poluição do ar e produtos químicos irritantes, pode ajudar a reduzir os sintomas; e
- **Acompanhamento médico:** É importante fazer um acompanhamento regular com um médico especializado em otorrinolaringologia para monitorar a resposta ao tratamento, fazer ajustes conforme necessário e detectar e tratar complicações precocemente.

11.13. Rinite Secundária a Variações Anatômicas Estruturais

A rinite secundária a variações anatômicas estruturais refere-se a uma forma de rinite que é causada por características anatômicas específicas do nariz e dos seios paranasais. Essas variações anatômicas podem incluir desvios de septo nasal, aumento de conchas nasais, pólipos nasais ou estreitamento das passagens nasais.⁶⁴²

A fisiopatologia da rinite secundária a variações anatômicas estruturais envolve uma interação complexa entre as características anatômicas do nariz e dos seios paranasais e os processos fisiológicos que ocorrem nessas estruturas. Essas variações anatômicas podem interferir no fluxo de ar normal através das narinas, resultando em obstrução nasal, dificuldade respiratória e inflamação crônica da mucosa nasal. Além disso, a obstrução das passagens nasais pode predispor à infecção secundária e inflamação crônica, contribuindo para os sintomas persistentes de rinite.⁶⁴²

Os sintomas da rinite secundária a variações anatômicas estruturais podem ser semelhantes aos da rinite alérgica e incluem congestão nasal; coriza; dificuldade respiratória; pressão facial; espirros; coceira no nariz; perda do olfato; ronco; boca seca; tosse crônica e apneia do sono.⁶⁴²

O diagnóstico da rinite secundária a variações anatômicas estruturais envolve uma avaliação médica abrangente, que pode incluir:⁶⁴²

- **História clínica e exame físico:** O médico irá revisar os sintomas do paciente, incluindo a natureza da obstrução nasal, a presença de congestão, coriza, dor facial e dificuldades respiratórias. O exame físico pode incluir a inspeção das narinas e a palpação da região nasal e dos seios paranasais em busca de sinais de inflamação ou variações anatômicas;
- **Endoscopia nasal:** Este procedimento permite que o médico examine diretamente o interior do nariz e dos



seios paranasais usando um endoscópio flexível. Isso pode revelar a presença de pólipos nasais, desvios de septo ou outras variações anatômicas que contribuem para os sintomas da rinite;

- **Tomografia computadorizada dos seios paranasais:** Este exame pode ser solicitado para avaliar mais detalhadamente as estruturas nasais e dos seios paranasais, especialmente se houver suspeita de anomalias anatômicas significativas;
- **Testes alérgicos:** Embora a rinite secundária a variações anatômicas estruturais não seja causada por alergias, alguns pacientes podem ter alergias concomitantes que exacerbam os sintomas. Portanto, testes alérgicos podem ser realizados para determinar se alérgenos estão contribuindo para os sintomas; e
- **Avaliação de sensibilidade nasal:** Em alguns casos, os médicos podem realizar testes de sensibilidade nasal para avaliar a resposta das passagens nasais a diferentes estímulos, como irritantes químicos ou mudanças na temperatura e umidade do ar.

Com base nos resultados desses exames e na avaliação clínica geral, o médico pode fazer o diagnóstico de rinite secundária a variações anatômicas estruturais e recomendar um plano de tratamento adequado, que pode incluir medidas conservadoras, medicação e, em alguns casos, intervenção cirúrgica para corrigir as variações anatômicas subjacentes.

O tratamento da rinite secundária a variações anatômicas estruturais geralmente envolve uma abordagem multifacetada, que pode incluir:⁶⁴²

- **Medicação:** O uso de medicamentos pode ajudar a aliviar os sintomas, como congestão nasal e inflamação. Isso pode incluir descongestionantes nasais, anti-histamínicos, corticosteroides nasais e sprays nasais de solução salina para irrigação;
- **Tratamento das variações anatômicas:** Em casos em que as variações anatômicas, como desvio de septo nasal, aumento de conchas nasais ou pólipos nasais, estão causando obstrução nasal significativa, a correção cirúrgica pode ser necessária. Isso pode envolver procedimentos como septoplastia (correção do desvio de septo), turbinectomia (remoção de parte da concha nasal) ou polipectomia (remoção de pólipos nasais);
- **Terapia complementar:** Além da medicação e da cirurgia, algumas pessoas podem se beneficiar de terapias complementares, como a irrigação nasal com solução salina, que pode ajudar a limpar as passagens nasais e reduzir a congestão. Terapias de respiração e técnicas de relaxamento também podem ser úteis para aliviar os sintomas; e
- **Acompanhamento médico:** É importante fazer um acompanhamento regular com um médico para monitorar a eficácia do tratamento e fazer ajustes conforme necessário. Se os sintomas persistirem ou piorarem, pode ser necessário reavaliar o diagnóstico e considerar outras opções de tratamento.

12. Considerações especiais

12.1. Rinite alérgica local

Ao longo das últimas décadas, estudos têm demonstrado que um número considerável de pacientes com rinite e respostas negativas aos testes de sensibilização sistêmica, apresentam resposta inflamatória alérgica exclusivamente nasal,⁶⁴³ comprovada pelo teste de provocação nasal específica (TPNe) com polens e/ou ácaros.^{644,645} A partir destes achados, efetou-se o conceito de um novo fenótipo de rinite, denominado rinite alérgica local (RAL).⁶⁴⁶

Em adultos, a RAL é um fenótipo estável⁶⁴⁷ que acomete predominantemente, mulheres jovens, eutróficas, não tabagistas e com histórico familiar de atopia, além de apresentar associação com conjuntivite e asma.⁶⁴⁸ Acomete cerca de 25% da população com rinite e pode corresponder a até 50% dos pacientes adultos previamente diagnosticados com rinite não-alérgica (RNA), sendo que aproximadamente um terço destes, apresentam início dos sintomas ainda na infância.⁶⁴⁹

Sabemos que apesar da resposta inflamatória ser apenas local, este fenótipo não representa um estágio inicial ou de transição para a rinite alérgica (RA)⁶⁵⁰ e apresenta gravidade semelhante ao dos outros fenótipos de rinite, inclusive na

faixa etária pediátrica. Apesar de poucos estudos nesta faixa etária, uma revisão recente,⁶⁵¹ demonstrou grande variação nas taxas de prevalência de RAL (3,7% a 83,3%) em pacientes previamente classificados como RNA. Foram constatadas taxas marcadamente menores em países orientais (3,7% a 16,6%), quando comparado às de países ocidentais (22,3% a 83,3%), porém sem identificação de características clínicas relevantes que permitam explicar esta discrepância ou diferenciar entre os diferentes fenótipos de rinite na infância.

Após um TPNe positivo, pacientes com RAL apresentam produção local de IgE, ativação imediata de mastócitos e eosinófilos com liberação local de mediadores pró-inflamatórios como triptase e proteína catiônica eosinofílica.⁶⁵² A presença de IgE local também ocorre durante períodos de não exposição ao alérgeno, demonstrando produção local persistente do anticorpo. Vários mecanismos possíveis para explicar a produção local de IgE já foram relatados,⁶⁵² porém ainda não se sabe se existem fatores diferenciadores na síntese local de IgE em pacientes com RA e RAL.⁶⁵² Apesar destas alterações fisiopatológicas, até o momento, devido às limitações na realização da dosagem da IgE específica em secreção nasal, esta ainda não é considerada essencial para o diagnóstico



da RAL. Deste modo, o TPNe continua sendo o padrão-ouro diagnóstico para esta condição.^{64,298}

Em relação ao tratamento, assim como na RA, os sintomas de RAL tendem a diminuir com o uso de corticosteroides tópicos nasais e administração de anti-H1 sistêmicos.^{648,653} Outra possível abordagem terapêutica seria a instituição da imunoterapia específica, uma vez que esse tipo de tratamento já demonstrou eficiência em adultos.⁶⁵³⁻⁶⁵⁵

Assim, é possível afirmar que a RAL apresenta frequência e intensidade de sintomas semelhantes aos outros fenótipos de rinite em todas as faixas etárias, sendo que a diferenciação entre elas só se faz possível pelo monitoramento das respostas nasais após a realização de TPNe.²⁰

12.2. Rinite mista

A rinite mista pode ser considerada naqueles pacientes que apresentam sintomas tanto após exposição a alérgenos, assim como após estímulos inespecíficos (químicos ou físicos), ou seja, apresentam uma sobreposição de rinite alérgica e diferentes fenótipos de rinite não alérgica. Na rinite mista, além da inflamação alérgica crônica, outros mecanismos neurovasculares contribuem para a hiper-reatividade nasal²⁷³ e consequente desencadeamento de sintomas após exposição aos estímulos inespecíficos. Estima-

se que cerca de 30% a 50% dos pacientes com rinite crônica apresentem essa sobreposição de diagnósticos,²⁵ sendo que a história clínica, a presença de sintomas subjetivos e testes de sensibilização sistêmica são essenciais para realização correta do diagnóstico.

12.3. Rinite dual

Evidências recentes sugerem que sensibilizações locais e sistêmicas a diferentes aeroalérgenos podem coexistir no mesmo paciente. Este fenótipo é descrito como rinite dual (presença concomitante de RA e RAL) e pode ser diagnosticada, por exemplo, em pacientes que apresentam sintomas perenes com exacerbação sazonal, sendo sensibilizados sistemicamente apenas a alérgenos sazonais, mas que quando submetidos ao TPNe, apresentam resultado positivo também para os alérgenos perenes.²³ Sua relevância foi demonstrada tanto em adultos quanto em crianças e seu diagnóstico deve ser considerado em indivíduos atópicos com sensibilização sistêmica a um determinado aeroalérgeno, porém que não apresentam correlação clínico-laboratorial adequada ao padrão dos sintomas nasais referidos após exposição ao mesmo.²⁴ A **Figura 5** mostra a abordagem no diagnóstico diferencial dos vários tipos de rinite crônica.

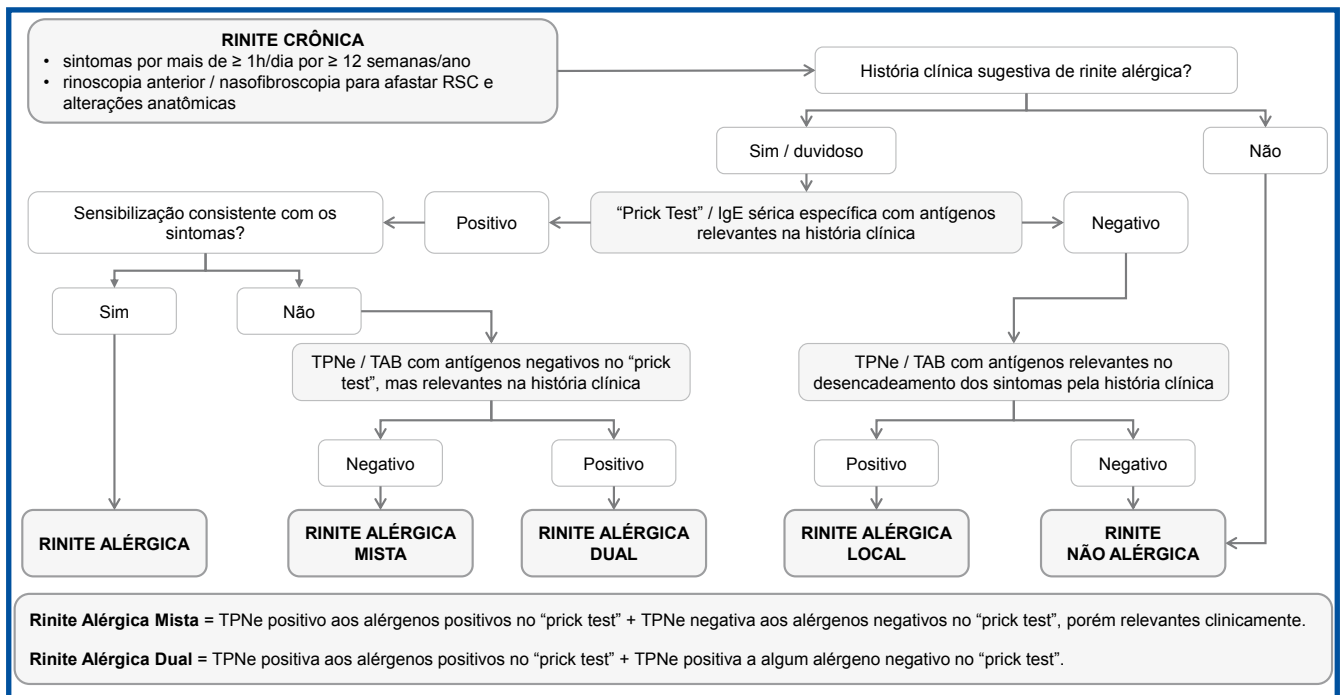


Figura 5. Algoritmo diagnóstico da rinite crônica. Prick Test - teste cutâneo de hipersensibilidade imediata. RSC - rinossinusite crônica. TPNe - teste de provocação nasal específico. TAB - teste de ativação de basófilos. Adaptado de Eguliz-Gracia I.⁶⁵⁶



12.4. Criança

O termo rinite na faixa etária pediátrica apresenta algumas particularidades que fazem com que os aspectos infecciosos se destaquem, sendo as infecções virais as causas mais comuns de sintomas nasais nos primeiros dois anos de vida, pela maior imaturidade imunológica e maior contato em creches e escolas.

Os sintomas de obstrução e secreção na infância podem ser decorrentes de diferentes diagnósticos diferenciais incluindo: alterações anatômicas como fenda palatina, estenose ou atresia de coanas unilaterais, aumento adenoideano, refluxo laringofaríngeo, discinesia ciliar, presença de pólipos que nos remetem ao diagnóstico de fibrose cística, e até mesmo corpo estranho retido em uma das fossas nasais com secreção purulenta unilateral.⁶⁵⁷ Pode haver coexistência de rinite infecciosa com RA o que dificulta muitas vezes o diagnóstico inicial da RA.

Se levarmos em conta a progressão da marcha atópica e a sensibilização alérgica, os sinais e sintomas característicos da rinite alérgica (RA) vão se tornando mais frequentes com altas prevalências da RA na adolescência e no adulto jovem.³⁹³

O estudo de coorte na Alemanha (*Multicenter Allergy Study - MAS*) trouxe evidências que a sensibilização por pelo menos dois anos seguidos aos aeroalérgenos, especialmente aos pólenes, aumentava em 2% ao ano a prevalência de novos casos de RA entre os três e 12 anos de idade.^{240,658}

Os sintomas típicos da RA: espirros, secreção anterior e/ou posterior, obstrução e prurido nasal se tornam mais frequentes com a idade e podem estar associados a ronco, pigarro, tosse, respiração oral, prurido ocular, escurecimento infraorbitário, fâcies alongada e pálida, mal oclusão dentária, palato arqueado e alto, dupla prega infraorbitária (linhas de Dennie-Morgan), sulco nasal transversal, além da presença de outros sinais e sintomas de doenças alérgicas como a dermatite atópica e asma.⁴⁷⁶ A rinoscopia anterior pode mostrar hipertrofia e palidez de turbinados além de secreção clara, independente de sintomas virais.

O diagnóstico da RA é baseado na história clínica e nos exames que podem identificar a sensibilização alérgica pela presença de IgE específica, em especial para ácaros, animais domésticos, baratas e polens nas áreas onde exista polinização. Raramente a alergia a alimentos causa exclusivamente sintomas de RA. A pesquisa de eosinófilos nasais não é realizada de rotina, além de ser de difícil obtenção e análise pelo elevado número de infecções virais nessa faixa etária.

Outros endótipos de rinite como a rinite idiopática e a rinite eosinofílica não-alérgica são menos comuns na infância, mas a RA local (RAL) já foi evidenciada em até 47% dos casos pediátricos anteriormente diagnosticados como rinite não alérgica. Alguns autores associam alterações ambientais como temperatura, umidade e maior exposição a poluentes como fatores de risco para RAL.^{20,659-671}

Todos esses sintomas podem ser pouco valorizados na criança e muitas vezes acarretam alterações do sono, apneia do sono, fadiga, irritabilidade pela manhã, reduzido desempenho escolar, interferindo na qualidade de vida da criança e de seus familiares.

O tratamento antes dos dois anos de idade é limitado e muitas vezes só contempla o uso de anti-histamínicos de segunda geração liberados para essa idade. Em pré-escolares

já podem ser utilizados corticosteroides intranasais como o furoato de mometasona, triamcinolona acetato e o furoato de fluticasona. Em casos indicados a imunoterapia com alérgeno pode ser útil e até mesmo reduzir o risco de evolução para sintomas respiratórios como a asma.⁴⁷⁶

12.5. Idoso

O envelhecimento populacional tem implicado no aumento da prevalência de doenças crônicas em idosos. A prevalência de sintomas nasais, incluindo rinorreia, congestão, espirros, prurido nasal/ocular e drenagem pós nasal afeta até 32% dos idosos e pode ter um impacto significativo na qualidade de vida. Vários fatores associados com o envelhecimento podem contribuir para a patogênese da rinite em idosos.^{662,663}

O processo de envelhecimento fisiológico acarreta modificações na anatomia e fisiologia nasal que impactam na presença e agravamento dos sintomas de rinite. O enfraquecimento do tecido conjuntivo e a atrofia das fibras de colágeno nas cartilagens nasais causam decréscimo do fluxo nasal e sintomas de congestão nasal. Ocorrem também modificações no epitélio nasal que se torna atrófico e seco. O decréscimo do fluxo nasal contribui para a redução da humidificação e do aquecimento do ar inspirado, levando à secura, crostas e irritação nasal. O muco nasal sofre alterações e fica mais espesso, o que associado ao decréscimo na função mucociliar, causa aumento da drenagem nasal, pós nasal e tosse. O envelhecimento é também associado ao aumento da atividade colinérgica e redução da olfação. Além disso, a imunossenescência também contribui para os sintomas de rinite, aumentando a vulnerabilidade para quadros de rinite infecciosa.⁶⁶²

É importante em idosos, especialmente nos casos de RA de início tardio, conduzir o diagnóstico diferencial diversas condições, incluindo rinite não alérgica, rinite hormonal, rinite induzida por drogas, rinite atrófica, distúrbios imunológicos inflamatórios (exs.: doenças granulomatosas, amiloidose), extravasamento nasal de líquido cefalorraquidiano e malignidades em nasofaringe. Os idosos, em sua maioria, devido manifestarem várias comorbidades estão sujeitos à “polifarmácia” e vários medicamentos amplamente utilizados nessa faixa etária causam ou contribuem para o agravamento da rinite, como os anti-inflamatórios não hormonais, alfa-bloqueadores, beta-bloqueadores, inibidores da ECA, bloqueadores de canais de cálcio, diuréticos, oximetazolina, inibidores da fosfodiesterase e psicotrópicos.

Dentre as comorbidades de especial interesse, incluem-se a depressão, que é associada à anosmia, rinite e doença rinossinusal crônica; a doença do refluxo gastroesofágico, com forte associação com o desenvolvimento de rinite; e a síndrome de apneia do sono, com alta prevalência em idosos. É importante destacar que vários medicamentos psiquiátricos podem causar secura em mucosa nasal e rinite.^{662,664,665}

O tratamento da RA em idosos é conduzido de forma similar ao da população adulta, com corticosteroides intranasais, anti-histamínicos (tópicos e orais) e imunoterapia com alérgenos. Nos casos de rinorreia associada à idade e à rinite idiopática, a terapia indicada é lavagem nasal com solução



salina e anticolinérgicos tópicos. É importante destacar que os idosos podem ser mais suscetíveis aos eventos adversos de alguns medicamentos. Os anti-histamínicos de primeira geração devem ser evitados pelo risco de eventos adversos, com destaque para a retenção urinária, olhos/boca secos, constipação e arritmias. Os corticosteroides intranasais são geralmente bem tolerados, embora exista um risco teórico de osteoporose com doses altas por tempo prolongado. O paciente deve ser monitorado com relação ao glaucoma, especialmente se estiver em uso simultâneo de corticosteroide inalado ou fizer uso de cursos de corticoterapia oral. O impacto dos corticosteroides intranasais no risco de catarata não está esclarecido e definido.^{20,662,666}

Finalmente, é importante lembrar que a adesão ao tratamento pode estar comprometida pela perda da memória, declínio cognitivo e alterações motoras. É estimado que a perda da memória acometa 37% dos idosos acima de 85 anos. Considerando esse aspecto, o recomendável é adotar estratégias para maximizar a adesão, que incluem as seguintes: prescrever o menor número possível de medicamentos, ajustar o esquema posológico aos hábitos diários do paciente e coordenar a administração de todos os medicamentos para o(s) mesmo(s) horário(s), sempre que viável. Além da perda da memória, outros fatores podem prejudicar a adesão, relacionados à coordenação motora baixa, como doença de Parkinson, sequelas de acidente vascular cerebral, artrite e fraqueza em mãos, que podem comprometer a habilidade para usar sprays nasais.⁶⁶²

12.6. Gestante e nutriz

A rinite gestacional afeta cerca de 20% das gestantes e é definida como uma obstrução nasal que ocorre tipicamente no segundo ou terceiro trimestre da gravidez, em mulheres sem história de rinite anterior à gestação. Essa obstrução nasal tem duração de seis semanas e não apresenta causa alérgica ou sinais de infecção de vias aéreas superiores. Os sintomas cessam duas semanas após o parto.

A patogênese sugere que o hormônio trofoblástico placentário possa induzir à hipertrofia da mucosa nasal e, a progesterona, aumente a expressão de receptores H2 no epitélio nasal e no endotélio da microcirculação, promovendo migração eosinofílica e degranulação.^{31,639}

O diagnóstico é clínico, caracterizado pela obstrução nasal. A respiração bucal pode estar associada à piora da qualidade do sono, com roncos, apnéia obstrutiva.⁶³⁹

No tratamento, medidas não farmacológicas devem ser implementadas, como a lavagem nasal com solução salina, dilatores nasais, orientação postural e exercícios físicos. Quanto ao uso de medicamentos, há que seguir as normas do FDA para gestantes, observando os riscos de A a D, assim como a categoria X. Em 2015, novas regras descritivas dos potenciais efeitos medicamentosos na gravidez e lactação foram implementadas.

Durante a gravidez, corticosteroides tópicos nasais são considerados seguros, dentre eles a fluticasona, mometasona e budesonida. Quanto aos orais, notadamente no primeiro trimestre, são relacionados ao risco de lábio leporino aumentado, com ou sem fenda palatina.

Os anti-histamínicos de segunda geração são os mais recomendados (Ex.: loratadina, cetirizina, fexofenadina,

azelastina). Os de primeira geração devem ser evitados devido aos efeitos anticolinérgicos.

Cromonas intranasais não apresentam contraindicação, não sendo absorvidos pela mucosa nasal (categoria B).⁶⁶⁷

Descongestionantes orais devem ser evitados no primeiro trimestre, pelo risco de malformações congênitas.⁶⁶⁷

Poucos anti-histamínicos têm sido estudados em nutrízes, tentando avaliar a sua transferência para o leite materno e os possíveis efeitos adversos nos lactentes. Anti-histamínicos de segunda geração como a loratadina e cetirizina, são os mais indicados, com níveis de transferência menores e perfil de segurança maior.

Os recém-nascidos, particularmente os prematuros, eliminam os medicamentos de forma mais lenta, devido à imaturidade hepática e renal, portanto, há sempre que considerar a meia vida do medicamento e o tempo de uso da medicação pela nutriz.⁶⁶⁸

12.7. Atleta

A rinite é condição nasal mais comum em atletas, tendo a sua prevalência estimada entre 27% e 74%.⁶⁶⁹ Essa ampla variação ocorre em função de diferenças entre as populações estudadas e/ou dos critérios diagnósticos empregados. Revisão sistemática que avaliou a prevalência de rinite em atletas, de acordo com o ambiente do esporte (terra, água e ar frio), concluiu que os nadadores são a população mais acometida (40% a 74%), seguida dos esquiadores na neve (46%) e dos atletas de pista (21% a 49%).⁶⁷⁰

Os efeitos agudos do exercício sobre o nariz estão bem definidos - vasoconstrição dos vasos de capacitância, resultando em aumento do volume nasal. Em circunstâncias normais, não ocorre efeito rebote e a vasoconstrição tem a duração de cerca de uma hora após o exercício. O impacto na fisiologia nasal do treinamento físico contínuo não está bem estabelecido. Vários ambientes nos quais os atletas praticam suas atividades físicas têm potencial para agressão à mucosa nasal. Por exemplo, os esportes que são praticados em ambientes com ar frio (esqui na neve, *snowboarders* e hóquei no gelo) ou em água clorada (natação, mergulho e polo aquático) expõem a mucosa nasal a irritantes locais químicos e físicos. Exercícios aeróbicos ao ar livre também podem resultar em inalação de grandes volumes de aeroalérgenos ou poluentes do ar, devido ao aumento da ventilação por minuto necessária para suportar atividades físicas intensas.⁶⁷⁰

O exercício físico pode ser um fator desencadeante ou agravante da rinite. A rinite induzida pelo exercício (RIE) vem sendo identificada com frequência progressiva e caracteriza-se por rinorreia, congestão e espirros durante exercícios intensos como corrida, ciclismo e esportes de inverno. A fisiopatologia subjacente, no entanto, permanece obscura. A EIR em atletas com e sem alergias está associada à agressão do epitélio nasal, influxo de neutrófilos, aumento da liberação de mediadores vasoativos (histamina e leucotrienos) e redução do clearance mucociliar, mas o gatilho para a liberação desses marcadores inflamatórios em atletas permanece indefinido.^{671,672} No entanto, foi relatado que a RIE é mais comum entre atletas de elite e atletas de alto nível em comparação com indivíduos que participam de esportes recreativos, o que sugere que a fisiopatologia pode ser relacionada ao aumento da demanda



de oxigênio e à necessidade correspondente de maior fluxo de ar inspiratório.⁶⁷³

O desempenho de atletas requer ótimos níveis de saúde e condicionamento físico. A rinite tem impacto negativo no sono, bem-estar, desempenho e qualidade de vida dos atletas. Além disso, a rinite tem forte associação com hiperresponsividade brônquica e asma, implicando em potencial comprometimento da capacidade pulmonar do atleta. O comprometimento do sono afeta negativamente o desempenho dos atletas, incluindo déficit na capacidade aeróbica, força isométrica, níveis de cortisol e corridas de curta distância.⁶⁷⁴

Os médicos que prestam assistência a atletas com rinite, em qualquer nível de competição, devem na prescrição terapêutica levar em consideração vários fatores; incluindo o perfil de eventos adversos, efetividade para o(s) sintoma(s) preponderante(s), resposta individual, via de administração, custos e as restrições impostas pela Agência Mundial Anti-Doping (*World Anti-Doping Agency* - WADA) para o uso de medicamentos durante as competições (**Quadro 6**). Atenção especial deve ser dada aos descongestionantes nasais e corticosteroides orais.⁶⁷⁴

Quadro 6. Opções terapêuticas para o tratamento de rinite em atletas e as restrições estabelecidas pela World Anti-Doping Agency (WADA)^{674,675}

Medicamento	Regras WADA	Considerações
Solução salina	Permitido	Disponibilidade ampla e baixo custo.
Anti-histamínicos orais e nasais	Permitido	Optar por anti-H1 de segunda geração com menos efeitos sedativos.
Descongestionantes	Permitidos: fenilefrina, fenilpropanolamina, sinefrina e oximetazolina Permitidos com concentrações urinárias limitadas: Catina <5 mcg/mL Efedrina <10mcg/mL Pseudoefedrina <150mcg/mL	Indicados principalmente para rinossinusite. Sem indicação para a rinite alérgica e não alérgica.
Corticosteroides intranasais	Permitido	Primeira linha de tratamento para a rinite alérgica persistente e/ou moderada/grave
Corticosteroides orais	Permitido em competições somente com isenção para uso terapêutico (Therapeutic use exemption -TUE)	Uso indicado somente para rinite alérgica grave resistente à terapia padrão
Cromoglicato dissódico	Permitido	Efetivo principalmente para os sintomas induzidos pela histamina (prurido, espirros e rinorreia)
Montelucaste	Permitido	Risco de eventos adversos psiquiátricos (ansiedade, depressão)
Anticolinérgicos intranasais	Permitido	Efetivo principalmente para os sintomas induzidos pela histamina (prurido, espirros e rinorreia)

13. Tratamento cirúrgico

A cirurgia é recomendada, em especial, para pacientes com obstrução nasal refratária a tratamento medicamentoso e que apresentam hipertrofia da concha inferior.^{20,573,676,677} São consideradas opção de tratamento cirúrgico: a septoplastia/rinosseptoplastia para pacientes com desvio obstrutivo do septo nasal. Nos pacientes com rinorreia importante e persistente, resistentes a tratamento clínico, são opções de tratamento, a neurectomia do vidiano ou a neurectomia nasal posterior, e a crioblação ou a radiofrequência dos nervos nasais posteriores.²⁰

Muitos pacientes requerem a associação de cirurgias, como por exemplo a septoplastia e a turbinectomia.^{678,679} Diversas técnicas cirúrgicas são utilizadas, desde procedimentos mais simples, como a cauterização submucosa associada à luxação lateral da concha inferior, até procedimentos com equipamentos mais sofisticados, como a radiofrequência, o *coblation*, o laser e o microdebridador.⁶⁸⁰ Contudo, são poucos os estudos comparativos randomizados, com seguimento mais prolongado, que permitam definir uma técnica como padrão ouro para a cirurgia das conchas nasais.⁶⁸⁰



Do ponto de vista prático, a experiência do cirurgião, os materiais disponíveis, o custo, e a anatomia local do nariz, acabam definindo a técnica a ser utilizada.⁶⁸¹ Fatores como a anatomia da concha inferior (se a hipertrofia é mais óssea e/ou mais mucosa) e da concha média, a extensão da hipertrofia (se mais anterior e/ou posterior), e a resposta às intervenções prévias se realizadas, devem ser considerados na escolha da técnica a seguir.

Independentemente da técnica e dos equipamentos, criar mais espaço para a passagem de ar e minimizar complicações são os objetivos desejados.

É importante salientar que procedimentos agressivos, como turbinectomias ampliadas ou mesmo totais, não proporcionam melhores resultados. As complicações relacionadas a cirurgia das conchas nasais são usualmente sangramento nasal e formação temporária de crostas.

Técnicas que preservam a mucosa nasal são usualmente preferidas pelos cirurgiões, em função do menor potencial de formação de crostas (Tabela 1). Procedimentos mais radicais ou com grandes ressecções da mucosa devem ser evitados, devido a casos de síndrome do nariz vazio descritos na literatura.⁶⁸²

A cirurgia das conchas nasais quando bem indicada, melhora a qualidade de vida dos pacientes com rinite alérgica, possibilita a melhor distribuição dos medicamentos tópicos na cavidade nasal e o controle da doença.⁵⁷³

Independente da técnica cirúrgica utilizada, os pacientes devem ser alertados quanto a necessidade de seguir o acompanhamento e tratamento clínico ou imunoterápico continuados.⁶⁸³

A Tabela 9 mostra as principais técnicas utilizadas para a realização da cirurgia da concha inferior.

Tabela 9. Técnicas para cirurgia das conchas inferiores mais utilizadas.

Com preservação de mucosa	- Turbinoplastia convencional
	- Turbinoplastia com microdebridador
	- Radiofrequência
	- <i>Coblation</i>
Sem preservação da mucosa	- Turbinectomia convencional (parcial ou total)
	- Turbinectomia com eletrocautério
	- Turbinectomia com laser
	- Crioturbinectomia

14. Adesão ao tratamento

Adesão é definida como a medida em que o comportamento de uma pessoa (tomar medicação, seguir uma dieta e/ou executar mudanças no estilo de vida) corresponde às recomendações de um prestador de cuidados de saúde e envolve decisões do paciente sobre o seu plano de tratamento. A adesão às recomendações de tratamento da RA é variável e os fatores relacionados à adesão ao tratamento da RA não estão bem caracterizados na literatura.⁶⁸⁴

Ao abordarmos este tópico há uma dificuldade na sua definição em função de: 1) muitos tratamentos são realizados conforme a necessidade; 2) muitos pacientes tratam-se com medicamentos vendidos sem receita médica, sem consultar um médico; e (3) investigadores mais interessados em condições de risco de vida podem considerar a não adesão ao tratamento de RA como tema menos importante para se estudar. Por estas razões, a compreensão da não adesão ao tratamento da RA e às intervenções eficazes para resolvê-la, muitas vezes ficam atrás de outras condições.^{685,686}

Com relação aos tratamentos clínicos instituídos, os corticosteroides intranasais (CI), por serem um tratamento diário prescrito, têm recebido maior atenção com relação à sua adesão. Há relatos de que entre 28% e 77% dos pacientes

com RA relatam adesão ao regime de tratamento com CI recomendado durante todo ou a maior parte do tempo. Vinte por cento dos pacientes relatam adesão apenas por um curto período ou somente quando apresentam sintomas.⁶⁸⁵

A rejeição ao tratamento com CI tem sido atribuída ao gosto residual, irritação no nariz e na orofaringe, efeitos colaterais como sangramento nasal e custo do medicamento.^{685,686}

A adesão à imunoterapia com alérgeno (ITA) tem recebido maior atenção do que outros tratamentos direcionados à RA, tanto porque é prescrita em intervalos específicos, como porque os benefícios dependem da adesão em longo prazo.⁶⁸⁵ A adesão à ITA é variável e depende da via de administração, imunoterapia subcutânea (ITSC) versus sublingual (ITSL), frequência/regime de dosagem, características do paciente, além das características e eventos adversos associados à imunoterapia.²⁰

Dados da literatura secundários a várias publicações sobre ITSC e ITSL reportam taxas globais de adesão variáveis. Estudos que examinaram a adesão à ITSC mostraram resultados mistos, com taxas de adesão variando entre 23% e 89%. Para a ITSL as taxas variaram entre 64% e mais de 95%.⁶⁸⁷



Estudo alemão avaliou adesão à ITSC e à ITSL em 330 pacientes, entre crianças e adultos, permitindo que um ciclo completo de três anos de tratamento fosse considerado para cada paciente investigado. Observou-se uma taxa total de abandono de toda a coorte de pacientes de 34,8%. No geral, os pacientes com ITSL apresentaram uma taxa de abandono pouco mais elevada (39,0%) do que os em ITSC (32,4%), mas sem diferença estatística significativa entre os dois grupos. Verificou-se que a maioria dos pacientes que descontinuaram a ITA o fizeram durante o primeiro ano de tratamento.⁶⁸⁸

Outro estudo unicêntrico avaliou 325 crianças submetidas a ITSC ou ITSL, de acordo com os desejos dos pais. Nele foram registradas as taxas de adesão assim como os eventos adversos durante todo o tratamento. A taxa de adesão foi maior no grupo ITSC, apesar da maior ocorrência de efeitos adversos neste grupo.⁶⁸⁹

Estudo acompanhou o tratamento com ITA por três anos em criança, adolescentes e adultos. Houve queda gradual ano a ano na adesão à ITSC e à ITSL e a adesão ao final do terceiro ano de tratamento foi de 57% e 53% para ITSC e ITSL.⁶⁹⁰

Ainda seguem controversas as razões pelas quais um tipo de ITA se sobrepõe ao outro: a ITSC proporcionaria maior adesão devido às visitas regulares ao consultório médico para a sua realização, enquanto outros assumem que a ITSL resultaria em melhor adesão devido à sua maior conveniência.²⁰

Para melhorar a adesão, são descritos quatro pontos considerados de particular importância, a seguir: 1) melhorar o conhecimento dos pacientes sobre o tratamento e sua doença; 2) fortalecer a parceria entre médicos e pacientes; 3) fornecer dados confiáveis na forma de estudos de vida real e estudos multicêntricos com grande número de participantes; e 4) padronização de métodos de medição.⁶⁸⁸

15. Considerações finais

Esse consenso reúne o que há de mais atualizado sobre as rinites, especialmente a rinite alérgica. Apesar dos grandes avanços obtidos nos últimos anos, a anamnese continua sendo o ponto fundamental na suspeita diagnóstica de RA e a identificação do fenótipo envolvido, possibilitando um plano de tratamento apropriado.

Os pacientes com RA necessitam uma avaliação proativa e individualizada, combinando o diagnóstico etiológico de precisão com a terapêutica individualizada. É muito

importante o reconhecimento precoce das comorbidades que podem impactar negativamente a RA do paciente.

Um aspecto que impacta o tratamento adequado é a baixa adesão dos pacientes, assim como a automedicação. Uma abordagem completa sobre sua doença, a importância de aprender sobre seu controle, fazer o melhor uso dos medicamentos com relação à técnica e ao tempo de uso corretos aumentará sua adesão garantindo melhores resultados.



16. Referências bibliográficas

- Moore, Keith L. Anatomia orientada para a Clínica / Keith L Moore, Arthur F. Dalley, Anne M.R. (Ed) Ed. Guanabara Koogan, Rio de Janeiro, 2019, 1198 p.
- Pastel Ruchin - Nasal Anatomy and Function Departamento of Otolaryngology, Washington University in Sant Louis. Thieme Medical Publishers, Washington, 2017.
- Caldas Neto S, Mello Jr. JF, Garcia RH, et al (Ed) Tratado de Otorrinolaringologia, Ed Rocca, São Paulo, 2011.
- Rontal M, Anon JB, Zinreich J. Embryology and Anatomy of the Paranasal Sinuses. In: Pediatric Otolaryngology. 4th ed. Saunders, Philadelphia, 2002.
- Solé D, Sakano E, Cruz AA, Pastorino AC, Prado EA, Castro, Mello Jr JF et al. III Consenso Brasileiro sobre Rinites-2012. Braz J Otorrinolaringol. 2012;75(6):1-51.
- Souza, Ricardo - Alterações rinológicas na idade avançada: Trabalho final mestrado integrado em medicina-Clinica Universitária de Otorrinolaringologia - Universidade Lisboa - 2017.
- Bloching MB. Disorders of the nasal valve area. GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg. 2007;6:Doc07.
- Mygind N - Essential Allergy - Essential series; Blackwell Science, United Kingdon, 1996. 433p
- Netter FH. Atlas de Anatomia Humana. 2ed. Porto Alegre: Artmed. 2000, 672p.
- Attems J, Walker L, Jellinger KA. Olfaction and Aging - a mini review. Gerontology. 2015;61(6):485-90.
- Cresman WR, Naclerio RM. Nasal Physiology. In: Pediatric Otolaryngology. 4th ed. Philadelphia, Saunders, 2002.
- Bush A, O'Callaghan C. Primary ciliary dyskinesia, Arch Dis Child. 2002;87(5):363-5.
- Meredith, H. Growth in head width during the first twelve years of life. Angle Orthodontist. 1954;24:411-429.
- Savian CM, Bolsson GB, Botton G, Antoniazzi RP, de Oliveira Rocha R, Zanatta FB, et al. Do breastfed children have a lower chance of developing mouth breathing? A systematic review and meta-analysis. Clin Oral Investig. 2021;25(4):1641-1654.
- Zhao Z, Zheng L, Huang X, Li C, Liu J, Hu Y. Effects of mouth breathing on facial skeletal development in children: a systematic review and meta-analysis. BMC Oral Health. 2021;21(1):108.
- Enlow DH, Hans MG (Ed). Noções Básicas sobre Crescimento Facial. 1ª ed. São Paulo: Santos, 1998, pp 304.
- Bianchi G, de'Angelis N, Gavriilidis P, Sobhani I, de'Angelis GL, Carra MC. Oral microbiota in obstructive sleep apnea patients: a systematic review. Sleep Breath. 2023;27(4):1203-1216.
- Scadding GK, Kariyawasam HH, Scadding G, Mirakian R, Buckley RJ, Dixon T, et al. BSACI guideline for the diagnosis and management of allergic and non-allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 2017;47(7):856-889.
- Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Pastorino AC, Tamashiro E, Kuschnir F, Castro FFM, et al. IV Brazilian Consensus on Rhinitis - an update on allergic rhinitis. Braz J Otorhinolaryngol. 2017;84(1):3-14.
- Wise SK, Damask C, Roland LT, Ebert C, Levy JM, Lin S, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: Allergic rhinitis - 2023. Int Forum Allergy Rhinol. 2023;13(4):293-859.
- Bousquet J, Schünemann HJ, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma Working Group. Next-generation Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. J Allergy Clin Immunol. 2020;145(1):70-80.e3. Erratum in: J Allergy Clin Immunol. 2022;149(6):2180.
- Klimek L, Bergmann KC, Biedermann T, Bousquet J, Hellings P, Jung K, et al. Visual analogue scales (VAS): Measuring instruments for the documentation of symptoms and therapy monitoring in cases of allergic rhinitis in everyday health care: Position Paper of the German Society of Allergology (AeDA) and the German Society of Allergy and Clinical Immunology (DGAKI), ENT Section, in collaboration with the working group on Clinical Immunology, Allergology and Environmental Medicine of the German Society of Otorhinolaryngology, Head and Neck Surgery (DGHNOKHC). Allergo J Int. 2017;26(1):16-24.
- Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, Ariza A, Campo P, Prieto A, et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. Allergy. 2020;75(7):1689-1698.
- Segboer CL, Fokkens WJ, Terreehorst I, van Drunen CM. Endotyping of non-allergic, allergic and mixed rhinitis patients using a broad panel of biomarkers in nasal secretions. PLoS One. 2018;13(7):e0200366.
- Greiwe JC, Bernstein JA. Allergic and Mixed Rhinitis: Diagnosis and Natural Evolution. J Clin Med. 2019;8(11):2019.
- Bousquet J, Anto JM, Bachert C, Boiardini I, Bosnic-Anticevich S, Canonica W. et al. Allergic Rhinitis. Nat Rev Dis Primers. 2020;6(1):95.
- Breiteneder H, Peng YQ, Agache I, Diamante Z, Eiwegger T, Fokken WJ, et al. - Biomarkers for diagnosis and prediction of therapy responses in allergic diseases and asthma. Allergy. 2020;75:3039-3068.
- Berstein JA, Bernstein JS, Makol R, Ward S. Allergic Rhinitis: A Review. JAMA. 2024;331(10):866-877.



29. Cresci CD, Arduoso LRF. - A precision Medicine approach to Rhinitis Evolution and management - *Curr Treat Options Allergy*. 2020;7(1):93-109.
30. Meltzer EO. - Allergic Rhinitis Burden of Illness, Quality of Life, Comorbidities, and Control - *Immunol Allergy Clin N Am*. 2016;36(2):235-248.
31. Helling PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bechert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology - *Allergy*. 2017;72(11):1657-1665.
32. Terada T, Kawata R. - Diagnosis and treatment of Local Allergic Rhinitis - *Pathogens*. 2022;11(1):80.
32. Altintoprak N, Kar M, Acar M, Berköz M, Muluk NB, Cingi C. Antioxidant activities of curcumin in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2016;273(11):3765-3773.
33. Bousquet J, Fokkens W, Burney P, Durham SR, Bachert C, Akdis CA, et al. Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy*. 2008;63(7):842-53.
34. Westman M, Stjärne P, Asaranoj A, Kull I, van Hage M, Wickman M, et al. Natural course and comorbidities of allergic and nonallergic rhinitis in children. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(2):403-8.
35. Baroody FM, Gevaert P, Smith PK, Ziaie N, Bernstein JA. Nonallergic Rhinopathy: A Comprehensive Review of Classification, Diagnosis, and Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024; <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2024.03.009>
36. Dykewicz MS, Wallace DV, Amrol DJ, Baroody FM, Bernstein JA, Craig TJ, et al. Rhinitis 2020: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol*. 2020;146(4):721-767.
37. Mullarkey MF, Hil IJS, Webb DR. Allergic and nonallergic rhinitis: their characterization with attention to the meaning of nasal eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol*. 1980;65:122-6.
38. Hellings PW, Klimek L, Cingi C, Agache I, Akdis C, Bachert C, et al. Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy*. 2017;72(11):1657-1665.
39. Assanasen P, Baroody FM, Rouadi P, Naureckas E, Solway J, Naclerio RM. Ipratropium bromide increases the ability of the nose to warm and humidify air. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1031-7.
40. Silvers WS, Poole JA. Exercise-induced rhinitis: a common disorder that adversely affects allergic and nonallergic athletes. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96:334-40.
41. Linneberg A, Berg ND, Gonzalez-Quintela A, Vidal C, Elberling J. Prevalence of self-reported hypersensitivity symptoms following intake of alcoholic drinks. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:145-51.
42. Howarth PH, Persson CGA, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham MD SR, Silkoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:S414-S441.
43. Cruz AA, Naclerio RM, Proud D, Togias A. Epithelial shedding is associated with nasal reactions to cold, dry air. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:1351-1358.
44. Kovalhuk LCS, Rosário NA, Carvalho A. Mediadores inflamatórios, citograma em lavado nasal e tomografia computadorizada de seios paranasais em crianças atópicas. *J Pediatr (Rio J)*. 2001;77:271-8.
45. Amin K, Rinne J, Haahtela T. Inflammatory cell and epithelial characteristics of perennial allergic and nonallergic rhinitis with a symptom history of 1 to 3 years' duration. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;107:249-57.
46. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Tosca M, Massolo A, Passalacqua G. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005;136:266-72.
47. Kovalhuk LC, Telles EQ, Lima MN, Rosario Filho NA. Nasal lavage cytology and mucosal histopathological alterations in patients with rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2020;86:434-42.
48. Rosario Filho NA, Kovalhuk LCS, Telles EQ. Remodeling of Nasal Mucosa in Patients with Rhinitis. *Ann Otolaryngol Rhinol*. 2023;10(3):1315. Disponível em: <https://www.jscimedcentral.com/journal-article-info/Annals%20of-Otolaryngology-and-Rhinology/Remodeling-of-Nasal-Mucosa-in-Patients-with-Rhinitis-11383>.
49. Rosenwasser L. New insights into the pathophysiology of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2007;28:10-5.
50. Kuang FL. Approach to Patients with Eosinophilia. *Med Clin N Am* 2020;104:1-14.
51. Underwood B, Troutman TD, Schwartz JT. Breaking down the complex pathophysiology of eosinophilic esophagitis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2023;130:28-39.
52. Weller PF, Spencer LA. Functions of tissue-resident eosinophils. *Nat Rev Immunol*. 2017;17:746-60.
53. Legrand F, Cao Y, Wechsler JB, Zhu X, Zimmermann N, Rampertaap S, et al. Sialic acid-binding immunoglobulin-like lectin (Siglec) 8 in patients with eosinophilic disorders: receptor expression and targeting using chimeric antibodies. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:2227-37.
54. Siddiqui S, Bachert C, Bjermer L, Buchheit KM, Castro M, Qin Y, et al. Eosinophils and tissue remodeling: Relevance to airway disease. *Allergy Clin Immunol*. 2023;152:841-57.
55. Krsmanovic L, Arsovic N, Bokanjic D, Nešić V, Dudvarski Z, Pavlovic D, et al. The Impact of Cytokines on HealthRelated Quality of Life in Adolescents with Allergic Rhinitis. *Biomedicines*. 2024;12:428.
56. Melum GR, Farkas L, Scheel C, Van Dieren B, Gran E, Liu YJ, et al. A thymic stromal lymphopoietinresponsive dendritic cell subset mediates allergic responses in the upper airway mucosa. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;134(3):613-621.



57. Haenuki Y, Matsushita K, Futatsugi-Yumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(1):184-94.
58. Licona-Limon P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol*. 2013;14:536-42.
59. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016;46:1139-1151.
60. Wagenmann M, Schumacher L, Bachert C. The time course of the bilateral release of cytokines and mediators after unilateral nasal allergen challenge. *Allergy*. 2005; 60:1132-8.
61. Saini S, Bloom DC, Bieneman A, Vasagar K, Togias A, Schroeder J. Systemic effects of allergen exposure on blood basophil IL-13 secretion and Fcε RI beta. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:768-74.
62. Miyahara S, Miyahara N, Takeda K, Joetham A, Gelfand EW. Physiologic assessment of allergic rhinitis in mice: role of the high-affinity IgE receptor (FcεRI). *J Allergy Clin Immunol*. 2005;116:1020-7.
63. Vieira FM. Teste de provocação nasal com alérgenos inalantes: da pesquisa para a prática clínica. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2017;1(1):120-122.
64. Augé J, Vent J, Agache I, Airaksinen L, Campo Mozo P, Chaker A, et al. EAACI Position paper on the standardization of nasal allergen challenges. *Allergy*. 2018;73(8):1597-1608.
65. Barreto M, Tripodi S, Arasi S, Landi M, Montesano M, Pelosi S, et al. Factors predicting the outcome of allergen-specific nasal provocation test in children with grass pollen allergic rhinitis. *Front Allergy*. 2023; 4:1186353.
66. Wu W, Li J, Chen S, Ouyang S. The airway neuro-immune axis as a therapeutic target in allergic airway diseases. *Respir Res*. 2024 Feb 8;25(1):83.
67. Zhou Y, Chen R, Kong L, Sun Y e Deng J. Neuroimmune communication in allergic rhinitis. *Front Immunol*. 2023;14:1282130.
68. Qi X, Zhuo H, Wang Y, Ren F, Xue J, An Y, et al. Neuromedin U induces activation of peripheral group 2 innate lymphoid cells through the ERK pathway in allergic rhinitis patients. *Int Arch Allergy Immunol*. 2023;184:1-11.
69. Van Gerven L, Steelant B, Hellings PW. Nasal hyperreactivity in rhinitis: a diagnostic and therapeutic challenge. *Allergy*. 2018;73:1784-91.
70. Velasco E, Delicado-Miralles M, Hellings PW, Gallar J, Van Gerven L, Talavera K. Epithelial and sensory mechanisms of nasal hyperreactivity. *Allergy*. 2022;77: 1450-63.
71. Zhang Y, Lan F, Zhang L. Update on pathomechanisms and treatment in allergic rhinitis. *Allergy*. 2022;77:3309-3319.
72. Shin SH, Ye MK, Lee DW, Chae MH, Han BD. Nasal epithelial cells activated with alternaria and house dust mite induce not only Th2 but also Th1 immune responses. *Int J Mol Sci*. 2020;21:2693.
73. Bergougnan C, Dittlein DC, Hummer E, Riepl R, Eisenbart S, Böck D, et al. Physical and immunological barrier of human primary nasal epithelial cells from non-allergic and allergic donors. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100109.
74. Orban NT, Jacobson MR, Nouri-Aria KT, Durham SR, Eifan AO. Repetitive nasal allergen challenge in allergic rhinitis: priming and Th2-type inflammation but no evidence of remodelling. *Clin Exp Allergy*. 2021;51:329-338.
75. Husna SMN, Tan HTT, Shukri NM, Ashari NSM e Wong KK. Nasal barrier epithelial integrity and tight junctions disruption in allergic rhinitis: Overview and pathogenic insights. *Front Immunol*. 2021;12: 663626.
76. London NR, Ramanathan M. The role of the sinonasal epithelium in allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am*. 2017;50:1043-150.
77. Fukuoka A, Yoshimoto T. Barrier dysfunction in the nasal allergy. *Allergology International*. 2018;67:18-23.
78. Hong H, Liao S, Chen F, Yang Q, Wang DY. Role of IL25, IL-33, and TSLP in Triggering United Airway Diseases Toward Type 2 Inflammation. *Allergy*. 2020;75:2794-804.
79. Dattola A, Silvestri M, Bennardo L, Passante M, Scali E, Patruno C, et al. Role of Vitamins in Skin Health: A Systematic Review. *Curr Nutr Rep*. 2020;9:226-235.
80. Hoyte FCL, Gross LM, Katial RK. Exhaled nitric oxide: an update. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(4):573-585.
81. American Thoracic Society; European Respiratory Society. ATS/ERS recommendations for standardized procedures for the online and offline measurement of exhaled lower respiratory nitric oxide and nasal nitric oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;17:912-930.
82. Takeno S, Okabayashi Y, Kohno T, Yumii K, Hirakawa K. The role of nasal fractional exhaled nitric oxide as an objective parameter independent of nasal airflow resistance in the diagnosis of allergic rhinitis. *Auris Nasus Larynx*. 2017;44(4):435-441.
83. Antosova M, Mokra D, Pepucha L, Plevkova J, Buday T, Sterusky M, et al. Physiology of nitric oxide in the respiratory system. *Physiol Res*. 2017;66:S159-S172.
84. Mrkić Kobal I, Turkalj M, Plavec D. Nasal Nitric Oxide in Children: A Review of Current Outreach in Pediatric Respiratory Medicine. *Children (Basel)*. 2023;10(10):1671.
85. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, Folkerts G. Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev*. 2004;84(3):731-765.
86. Sato S, Wang X, Saito J, Fukuhara A, Uematsu M, Suzuki Y, et al. Exhaled nitric oxide and inducible nitric oxide



- synthase gene polymorphism in Japanese asthmatics. *Allergol Int.* 2016;65(3):300-305.
87. Spector BM, Shusterman DJ, Zhao K. Nasal nitric oxide flux from the paranasal sinuses. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2023;23:22-28.
 88. Marcuccio G, Ambrosino P, Merola C, Manzo F, Motta A, Rea G, et al. Clinical Applications of Nasal Nitric Oxide in Allergic Rhinitis: A Review of the Literature. *J Clin Med.* 2023;12: 81.
 89. Chibana K, Trudeau JB, Mustovich AT, Hu H, Zhao J, Balzar S, et al. IL-13 induced increases in nitrite levels are primarily driven by increases in inducible nitric oxide synthase as compared with effects on arginases in human primary bronchial epithelial cells. *Clin Exp Allergy.* 2008;38:936-946.
 90. Jorissen M, Lefevre L, Willems T. Nasal nitric oxide. *Allergy.* 2001;56(11):1026-1033.
 91. Shapiro AJ, Dell SD, Gaston B, O'Connor M, Marozkina N, Manion M, et al. Nasal Nitric Oxide Measurement in Primary Ciliary Dyskinesia. A Technical Paper on Standardized Testing Protocols. *Ann Am Thorac Soc.* 2020;17:e1-e12.
 92. Beydon N, Kouis P, Marthin JK, Latzin P, Colas M, Davis SD, et al. Nasal nitric oxide measurement in children for the diagnosis of primary ciliary dyskinesia: European Respiratory Society technical standard. *Eur Respir J.* 2023;61:2202031.
 93. Haight JS, Djupesland PG, Qian W, Chatkin JM, Furlott H, Irish J, et al. Does nasal nitric oxide come from the sinuses? *J Otolaryngol.* 1999;28:197-204.
 94. Kawasumi T, Takeno S, Ishikawa C, Takahara D, Taruya T, Takemoto K, et al. The Functional Diversity of Nitric Oxide Synthase Isoforms in Human Nose and Paranasal Sinuses: Contrasting Pathophysiological Aspects in Nasal Allergy and Chronic Rhinosinusitis. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7561.
 95. Yoshida K, Takabayashi T, Imoto Y, Sakashita M, Narita N, Fujieda S. Reduced nasal nitric oxide levels in patients with eosinophilic chronic rhinosinusitis. *Allergol Int.* 2018;68:225-232.
 96. Duong-Quy, S. Clinical Utility of the Exhaled Nitric Oxide (NO) Measurement with Portable Devices in the Management of Allergic Airway Inflammation and Asthma. *J. Asthma Allergy.* 2019;12:331-341.
 97. Eggenkemper L, Schlegtendal A, Maier C, Lücke T, Brinkmann F, Beckmann B, et al. Impaired Nitric Oxide Synthetase Activity in Primary Ciliary Dyskinesia—Data-Driven Hypothesis. *J Clin Med.* 2023;12: 6010.
 98. Fitzgibbon G, Mills KHG. The microbiota and immune-mediated diseases: Opportunities for therapeutic intervention. *Eur J Immunol.* 2020;50(3):326-37.
 99. Sozener CZ, Ozturk BO, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 2022;77(5):1418-49.
 100. Yazici D, Ogulur I, Pat Y, Babayev H, Barletta E, Ardicli S, et al. The epithelial barrier: The gateway to allergic, autoimmune, and metabolic diseases and chronic neuropsychiatric conditions. *Semin Immunol.* 2023;70:101846.
 101. Lyu J, Kou F, Men X, Liu Y, Tang L, Wen S. The Changes in Bacterial Microbiome Associated with Immune Disorder in Allergic Respiratory Disease. *Microorganisms.* 2022;10(10).
 102. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J.* 1989;299:1259-60.
 103. Hyytiäinen H, Kirjavainen PV, Taubel M, Tuoresmaki P, Casas L, Heinrich J, et al. Microbial diversity in homes and the risk of allergic rhinitis and inhalant atopy in two European birth cohorts. *Environ Res.* 2021;196:110835.
 104. Yamanishi S, Pawankar R. Current advances on the microbiome and role of probiotics in upper airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(1):305.
 105. Kelly MS, Bunyavanich S, Phipatanakul W, Lai PS. The Environmental Microbiome, Allergic Disease, and Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(9):220617e1.
 106. Ruokolainen L, Paalanen L, Karkman A, Laatikainen T, von Hertzen L, Vlasoff T, et al. Significant disparities in allergy prevalence and microbiota between the young people in Finnish and Russian Karelia. *Clin Exp Allergy.* 2017;47(5):665-74.
 107. Sun Y, Tang H, Du S, Chen Y, Ou Z, Zhang M, et al. Indoor metabolites and chemicals outperform microbiome in classifying childhood asthma and allergic rhinitis. *Eco Environ Health.* 2023;2(4):208-18.
 108. Kaczynska A, Klosinska M, Chmiel P, Janeczek K, Emeryk A. The Crosstalk between the Gut Microbiota Composition and the Clinical Course of Allergic Rhinitis: The Use of Probiotics, Prebiotics and Bacterial Lysates in the Treatment of Allergic Rhinitis. *Nutrients.* 2022;14(20).
 109. Zhang P. The Role of Diet and Nutrition in Allergic Diseases. *Nutrients.* 2023;15(17):3683.
 110. Li J, Fang F, Mei M, Wu D. The gut microbiome and allergic rhinitis; refocusing on the role of probiotics as a treatment option. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2023;280(2):511-7.
 111. Bisgaard H, Li N, Bonnelykke K, Chawes BL, Skov T, Paludan-Muller G, et al. Reduced diversity of the intestinal microbiota during infancy is associated with increased risk of allergic disease at school age. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(3):646-52 e1-5.
 112. Liu X, Tao J, Li J, Cao X, Li Y, Gao X, Fu Y. Dysbiosis of Fecal Microbiota in Allergic Rhinitis Patients. *Am J Rhinol Allergy.* 2020;34(5):650-60.



113. Watts AM, West NP, Zhang P, Smith PK, Cripps AW, Cox AJ. The Gut Microbiome of Adults with Allergic Rhinitis Is Characterised by Reduced Diversity and an Altered Abundance of Key Microbial Taxa Compared to Controls. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(2):94-105.
114. Jin Q, Ren F, Dai D, Sun N, Qian Y, Song P. The causality between intestinal flora and allergic diseases: Insights from a bi-directional two-sample Mendelian randomization analysis. *Front Immunol*. 2023;14:1121273.
115. Yuan Y, Wang C, Wang G, Guo X, Jiang S, Zuo X, et al. Airway Microbiome and Serum Metabolomics Analysis Identify Differential Candidate Biomarkers in Allergic Rhinitis. *Front Immunol*. 2021;12:771136.
116. Wang Y, Li X, Gu S, Fu J. Characterization of dysbiosis of the conjunctival microbiome and nasal microbiome associated with allergic rhinoconjunctivitis and allergic rhinitis. *Front Immunol*. 2023;14:1079154.
117. Tay CJX, Ta LDH, Ow Yeong YX, Yap GC, Chu JJH, Lee BW, et al. Role of Upper Respiratory Microbiota and Virome in Childhood Rhinitis and Wheeze: Collegium Internationale Allergologicum Update 2021. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(4):265-76.
118. Earl JP, Adappa ND, Krol J, Bhat AS, Balashov S, Ehrlich RL, et al. Species-level bacterial community profiling of the healthy sinonasal microbiome using Pacific Biosciences sequencing of full-length 16S rRNA genes. *Microbiome*. 2018;6(1):190.
119. Gan W, Yang F, Meng J, Liu F, Liu S, Xian J. Comparing the nasal bacterial microbiome diversity of allergic rhinitis, chronic rhinosinusitis and control subjects. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(3):711-8.
120. Kim HJ, Kim JH, Han SA, Kim W. Compositional Alterations of the Nasal Microbiome and *Staphylococcus aureus*-Characterized Dysbiosis in the Nasal Mucosa of Patients With Allergic Rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2022;15(4):335-45.
121. Rom D, Bassiouni A, Eykman E, Liu Z, Paramasivan S, Alvarado R, et al. The Association Between Disease Severity and Microbiome in Chronic Rhinosinusitis. *Laryngoscope*. 2019;129(6):1265-73.
122. Huntley KS, Raber J, Fine L, Bernstein JA. Influence of the Microbiome on Chronic Rhinosinusitis With and Without Polyps: An Evolving Discussion. *Front Allergy*. 2021;2:737086.
123. Lal D, Keim P, Delisle J, Barker B, Rank MA, Chia N, et al. Mapping and comparing bacterial microbiota in the sinonasal cavity of healthy, allergic rhinitis, and chronic rhinosinusitis subjects. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(6):561-9.
124. Brindisi G, Marazzato M, Brunetti F, De Castro G, Loffredo L, Carnevale R, et al. Allergic rhinitis, microbiota and passive smoke in children: A pilot study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2022;33(Suppl 27):22-6.
125. Dimitri-Pinheiro S, Soares R, Barata P. The Microbiome of the Nose-Friend or Foe? *Allergy Rhinol (Providence)*. 2020;11:2152656720911605.
126. Hyun DW, Min HJ, Kim MS, Whon TW, Shin NR, Kim PS, et al. Dysbiosis of Inferior Turbinate Microbiota Is Associated with High Total IgE Levels in Patients with Allergic Rhinitis. *Infect Immun*. 2018;86(4):e00934-17.
127. Ta LDH, Yap GC, Tay CJX, Lim ASM, Huang CH, Chu CW, et al. Establishment of the nasal microbiota in the first 18 months of life: Correlation with early-onset rhinitis and wheezing. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;142(1):8695.
128. Chen M, He S, Miles P, Li C, Ge Y, Yu X, et al. Nasal Bacterial Microbiome Differs Between Healthy Controls and Those With Asthma and Allergic Rhinitis. *Front Cell Infect Microbiol*. 2022;12:841995.
129. Biesbroek G, Tsvitvadze E, Sanders EA, Montijn R, Veenhoven RH, Keijsers BJ, Bogaert D. Early respiratory microbiota composition determines bacterial succession patterns and respiratory health in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(11):1283-92.
130. Azevedo AC, Hilario S, Goncalves MFM. Microbiome in Nasal Mucosa of Children and Adolescents with Allergic Rhinitis: A Systematic Review. *Children (Basel)*. 2023;10(2).
131. Ma GC, Wang TS, Wang J, Ma ZJ, Pu SB. Serum metabolomics study of patients with allergic rhinitis. *Biomed Chromatogr*. 2020;34(3):e4739.
132. Meltzer EO, Szwarcberg J, Pill MW. Allergic rhinitis, asthma, and rhinosinusitis: diseases of the integrated airway. *J Manag Care Pharm*. 2004;10(4):310-7.
133. Ibiapina CC, Sarinho ESC, Cruz Filho AAS, Camargos PAM. Rinite, sinusite e asma: indissociáveis? *J Bras Pneumol*. 2006;32(4):357-66.
134. Krouse JH. The unified airway--conceptual framework. *Otolaryngol Clin North Am*. 2008;41(2):257-66.
135. Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2001;108(5):S147-S334.
136. Giavina-Bianchi P, Aun MV, Takejima P, Kalil J, Agondi RC. Unified airway disease: current perspectives. *J Asthma Allergy*. 2016;9:93-100.
137. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? *J Allergy Clin Immunol*. 1997;99(2):S781-6.
138. de Benedictis FM, del Giudice MM, Severini S, Bonifazi F. Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease. *Paediatr Respir Rev*. 2001;2(4):358-64.
139. Kanda A, Kobayashi Y, Asako M, Tomoda K, Kawauchi H, Iwai H. Regulation of Interaction between the Upper and Lower Airways in Unified Airway Disease. *Med Sci (Basel)*. 2019;7(2):27.
140. Mehta MP, Wise SK. Unified Airway Disease: Examining Prevalence and Treatment of Upper Airway Eosinophilic Disease with Comorbid Asthma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023;56(1):65-81.
141. Mulinda C, Yang N, Gudis DA. Pediatric Unified Airway: Chronic Rhinosinusitis and Lower-Airway Disease. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023;56(1):137-46.



142. 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.
143. Braunstahl GJ. United airways concept: what does it teach us about systemic inflammation in airways disease? *Proc Am Thorac Soc*. 2009;6(8):652-4.
144. 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.
145. Agondi RC, Machado ML, Kalil J, Giavina-Bianchi P. Intranasal corticosteroid administration reduces nonspecific bronchial hyperresponsiveness and improves asthma symptoms. *J Asthma*. 2008;45(9):7547.
146. Ahmad JG, Marino MJ, Luong AU. Unified Airway Disease: Future Directions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023;56(1):181-95.
147. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483-91.
148. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry crosssectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43.
149. Ellwood P, Asher MI, Billo NE, Bissell K, Chiang CY, Ellwood EM, et al. *Eur Respir J*. 2017;49(1):1601605.
150. Neffen H, Mello Jr JF, 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. *Asthma Proc*. 2010;31(Suppl 1):S9-27.
151. Mortimer K, Lesosky M, García-Marcos L, Asher MI, Pearce N, Ellwood E, et al. The burden of asthma, hay fever and eczema in adults in 17 countries: GAN Phase I study. *Eur Respir J*. 2022;60(3):2102865.
152. Urrutia-Pereira M, Mocelin LP, Ellwood P, Garcia-Marcos L, Simon L, Rinelli P, et al. Prevalence of rhinitis and associated factors in adolescents and adults: a Global Asthma Network study. *Rev Paul Pediatr*. 2023;41 10.1590/1984-0462/2023/41/2021400
153. Bongiovanni G. Prevalência da rinite alérgica na população adulta da cidade de São Paulo - São Paulo, 2023. xiv, 59f. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina.
154. Solé D, Camelo-Nunes IC, Vana AT, Yamada E, Werneck F, Freitas LS, et al. Prevalence of rhinitis and related symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32(1):712.
155. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosario Filho NA, Naspitz CK, Brazilian ISAAC's Group. Prevalence of rhinitis among Brazilian schoolchildren: ISAAC phase 3 results. *Rhinology*. 2007;45(2):122-8.
156. Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). *J Pediatr (Rio J)*. 2015;91(1):30-5.
157. Borges WG, Burns DAR, Felizola MLBM, Oliveira BA, Hamu C, Freitas VC. Prevalence of allergic rhinitis among adolescents from Distrito Federal, Brazil: comparison between ISAAC phases I and III. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(2):137-43.
158. Oliveira TB, Persigo ALK, Ferrazza CC, Ferreira ENN, Veiga ABG. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and pollinosis in a city of Brazil: A monitoring study. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(6):537-544.
159. Chong Neto HJ, Rosario CS, Rosario BA, Chong FH, Grasselli EA, Silva FC, et al. Allergic rhinitis in preschool children from Southern Brazil. *Allergy*. 2014;69:545-547.
160. Brandão VH, Vieira GO, Vieira TO, Camargos PA, Teles CAS, Guimarães AC, et al. Increased risk of allergic rhinitis among children delivered by cesarean section: a cross-sectional study nested in a birth cohort. *BMC Pediatr*. 2016;16:57.
161. Fogelbach GD, Ramon GD, Staffeld PL, Sarabia AMC, López CASR, Duarte PA, et al. Atmospheric pollution in Latin America: impact on health and current regulation report of the Aerobiology Committee of the Latin American Society of Asthma, Allergy and Immunology. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2021;4(4):423-34.
162. Urrutia-Pereira M, Badellino H, Ansotegui IJ, Guidos G, Solé D. Climate change and allergic diseases in children and adolescents. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(S Pt 1):7-16.
163. D'Amato G, Chong Neto HJ, Monge Ortega OP, Vitale C, Ansotegui IJ, Rosário NA, et al. The effects of climate change on respiratory allergy and asthma induced by pollen and mold allergens. *Allergy*. 2020;75:2219-2228.
164. D'Amato G, Holgate ST, Pawankar R, Ledford DK, Cecchi L, Al-Ahmad M, et al. Meteorological conditions, climate change, new emerging factors, and asthma and related allergic disorders. A statement of the World Allergy Organization. *World Allergy Organ J*. 2015;8:25.
165. Acevedo A, Zakzuk J, Caraballo L. House dust mite allergy under changing environments. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2019;11:450-469.
166. Deng SZ, Jalaludin BB, Antó JM, Hess JJ, Huang CR. Climate change, air pollution, and allergic respiratory diseases: a call to action for health professionals. *Chin Med J*. 2020;133:1552-1560.
167. 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.



168. Choi BY, Han M, Kwak JW, Kim TH. Genetics and Epigenetics in Allergic Rhinitis. *Genes*. 2021;12:2004.
169. Andiappan AK, de Wang Y, Anantharaman R, Parate PN, Suri BK, Low HQ, et al. Genome-wide association study for atopy and allergic rhinitis in a Singapore Chinese population. *PLoS ONE*. 2011;6:e19719.
170. Ferreira MA, Matheson MC, Tang CS, Granell R, Ang, W.; Hui, J. et al. Genome-wide association analysis identifies 11 risk variants associated with the asthma with hay fever phenotype. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133:1564-1571.
171. Bunyavanich S, Schadt EE, Himes BE, Lasky-Su J, Qiu W, Lazarus R, et al. Integrated genome-wide association, coexpression network, and expression single nucleotide polymorphism analysis identifies novel pathway in allergic rhinitis. *BMC Med Genom*. 2014;7:48.
172. Gao Z, Huang M, Qu Z, Wang J, Cai X. Identification of DNA methylation module in seasonal allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2019;117:163-166.
173. Wang J, Wen L, Wang Y, Chen F. Therapeutic Effect of Histone Deacetylase Inhibitor, Sodium Butyrate, on Allergic Rhinitis In Vivo. *DNA Cell Biol*. 2016;35:203-208.
174. North ML, Jones MJ, MacIsaac JL, Morin AM, Steacy LM, Gregor A, et al. Blood and nasal epigenetics correlate with allergic rhinitis symptom development in the environmental exposure unit. *Allergy*. 2018;73:196-205.
175. Wang Y, Lv L, Zang H, Gao Z, Zhang F, Wang X, et al. Regulation of *Trek1* expression in nasal mucosa with allergic rhinitis by specific immunotherapy. *Cell Biochem Funct*. 2015;33:23-28.
176. Jiang J, Liu JQ, Li J, Li M, Chen HB, Yan H, et al. *Trek1* contributes to maintaining nasal epithelial barrier integrity. *Sci Rep*. 2015;5:9191.
177. Cho JS, Kang JH, Han IH, Um JY, Park IH, Lee SH, et al. Antiallergic Effects of Trichostatin A in a Murine Model of Allergic Rhinitis. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2015;8:243-249.
178. Chen RF, Huang HC, Ou CY, Hsu TY, Chuang H, Chang JC, et al. MicroRNA-21 expression in neonatal blood associated with antenatal immunoglobulin E production and development of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:1482-1490.
179. Liu W, Zeng Q, Luo R. Correlation between Serum Osteopontin and miR-181a Levels in Allergic Rhinitis Children. *Mediat Inflamm*. 2016;2016:9471215.
180. Suojalehto H, Lindstrom I, Majuri ML, Mitts C, Karjalainen J, Wolff H, et al. Altered microRNA expression of nasal mucosa in long-term asthma and allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2014;163:168-178.
181. Yamada Y, Kosaka K, Miyazawa T, Kurata-Miura K, Yoshida T. miR-142-3p enhances FcεRI-mediated degranulation in mast cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2014;443:980-986.
182. Song J, Ouyang Y, Che J, Li X, Zhao Y, Yang K, et al. Potential Value of miR-221/222 as Diagnostic, Prognostic, and Therapeutic Biomarkers for Diseases. *Front Immunol*. 2017;8:56.
183. Mahesh PA. Epidemiology and Risk Factors for Allergic Rhinitis. *J Adv Lung Health*. 2022;2(1):2-4.
184. Li CH, Sayeau K, Ellis AK. Air pollution and allergic rhinitis: Role in symptom exacerbation and strategies for management. *J Asthma Allergy*. 2020;13:285-9.
185. Schoos AM, Chawes BL, Jelding-Dannemand E, Elfman LB, Bisgaard H. Early indoor aeroallergen exposure is not associated with development of sensitization or allergic rhinitis in high-risk children. *Allergy*. 2016;71(5):684-91.
186. Lu C, Norbäck D, Li Y, Deng Q. Early-life exposure to air pollution and childhood allergic diseases: an update on the link and its implications. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020;16(8):813-827.
187. Lu C, Liu Z, Liao H, Yang W, Li Q, Liu Q. Effects of early life exposure to home environmental factors on childhood allergic rhinitis: Modifications by outdoor air pollution and temperature. *Ecotoxicol Environ Saf*. 2022;244:114072.
188. Marinho S, Simpson A, Lowe L, Kissen P, Murray C, Custovic A. Rhinoconjunctivitis in 5-year-old children: a population-based birth cohort study. *Allergy*. 2007;62:385-393.
189. Kim YK, Chang YS, Lee MH, Hong S-C, Bae J-M, Jee Y-K, et al. Role of environmental exposure to spider mites in the sensitization and the clinical manifestation of asthma and rhinitis in children and adolescents living in rural and urban areas. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:1305-1309.
190. Nestor CE, Barrenas F, Wang H, Lentini A, Zhang H, Bruhn S, et al. DNA methylation changes separate allergic patients from healthy controls and may reflect altered CD4+ T cell population structure. *PLoS Genet*. 10(1), e1004059 (2014).
191. Wang L, Qu F, Zhang Y, Weschler LB, Sundell J. Home environment in relation to allergic rhinitis among preschool children in Beijing, China: A cross-sectional study. *Build Environ*. 2015;93(1):54-63.
192. Corver K, Kerkhof M, Brussee JE, Brunekreef B, Van Strien RT, Vos AP, et al. House dust mite allergen reduction and allergy at 4 yr: follow up of the PIAMA study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2006;17(5):329-36.
193. Wang J, Zhao Z, Zhang Y, Li B, Huang C, Zhang X, et al. Asthma, allergic rhinitis and eczema among parents of preschool children in relation to climate, and dampness and mold in dwellings in China. *Environ Int*. 2019;130:104910.
194. Thacher JD, Gruzdeva O, Pershagen G, Melen E, Lorentzen JC, Kull I, et al. Mold and dampness exposure and allergic outcomes from birth to adolescence: data from the BAMSE cohort. *Allergy*. 2017;72:967-974.
195. Weinmayr G, Gehring U, Genuneit J, Büchele G, Kleiner A, Siebers R, et al. Dampness and moulds in relation to



- respiratory and allergic symptoms in children: results from phase two of the international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC Phase Two). *Clin Exp Allergy*. 2013;43:762-774.
196. Naclerio R, Ansotegui IJ, Bousquet J, Canonica GW, D'Amato G, Rosario N, et al. International expert consensus on the management of allergic rhinitis (AR) aggravated by air pollutants Impact of air pollution on patients with AR: Current knowledge and future strategies. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100106.
 197. Rosario Filho NA, Satoris RA, Scala WR. Allergic rhinitis aggravated by air pollutants in Latin America: A systematic review. *World Allergy Org J*. 2021;14:100574
 198. Li S, Wu W, Wang G, Zhang X, Guo Q, Wang B, Cao S, et al. Association between exposure to air pollution and risk of allergic rhinitis: *Environ Res*. 2022;205:112472.
 199. Maio S, Fasola S, Marcon A, Angino A, Baldacci S, Bilò MB, et al. BIGEPI group Relationship of long-term air pollution exposure with asthma and rhinitis in Italy: n innovative multipollutant approach. *Environ Res*. 2023;224:115455.
 200. Wu R, Guo Q, Fan J, Guo C, Wang G, Wu W, et al. Association between air pollution and outpatient visits for allergic rhinitis: Effect modification by ambient temperature and relative humidity. *Sci Total Environ*. 2022;821:152960.
 201. Ji J, Chen K, Dong J, Yu H, Zhang Y. Associations between air pollution and outpatient visits for allergic rhinitis in Lanzhou, China. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2023; 30(39):91453-91465.
 202. Tang W, Sun L, Wang J, Li K, Liu S, Wang M, et al. Exploring Associations Between Short-Term Air Pollution and Daily Outpatient Visits for Allergic Rhinitis. *Risk Manag Healthc Policy*. 2023;16:14551465.
 203. Yu SE, Athni TS, Mitchell MB, Zhou X, Chiang S, Lee SE. The Impact of Ambient and Wildfire Air Pollution on Rhinosinusitis and Olfactory Dysfunction. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2023;23(12):665-673.
 204. Alenezi A, Qureshi H, Ahmed OG, Ramanathan M Jr. Air Quality, Allergic Rhinitis and Asthma. *Otolaryngol Clin North Am*. 2023; 57(2):293-307.
 205. Lu C, Wang F, Liu Z, Li B, Yang W, Liao H. Intrauterine and early postnatal exposure to air pollution associated with childhood allergic rhinitis. *Chemosphere*. 2023; 336:139296.
 206. Rosario CS, Urrutia-Pereira M, Murrieta-Aguttes M, D'Amato G, Chong-Silva DC, Godoi RHM et al. Air pollution and rhinitis. *Front. Allergy* 2024;5:1387525. doi: 10.3389/falgy.2024.1387525
 207. Rosário Filho NA, Urrutia-Pereira M, D'Amato G, Cecchi L, Ansotegui IJ, Galán C et al. Air pollution and indoor settings. *World Allergy Organ J*. 2021; 14:100499.
 208. Pitt TM, Rowe BH, Hicks A. You exhaust me! Air pollution exposure near schools during pick-up and drop-off times. *Paediatr Child Health*. 2023;28,5:275-277.
 209. Skaaby T, Taylor AE, Jacobsen RK, Paternoster L, Thuesen B, Ahluwalia TS, et al. Investigating the causal effect of smoking on hay fever and asthma: a Mendelian randomization meta-analysis in the CARTA consortium. *Sci Rep*. 2017;7(1):2224.
 210. Zhou Y, Chen J, Dong Y, Shen J, Tian M, Yang Y, et al. Maternal tobacco exposure during pregnancy and allergic rhinitis in offspring: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 021;100(34):e26986.
 211. Shargorodsky J. Secondhand smoke and rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(3):241-4.
 212. Wang S, Qi L, Wei H, Jiang F, Yan A. Smoking behavior might affect allergic rhinitis and vasomotor rhinitis differently: A mendelian randomization appraisal. *World Allergy Organ J*. 2022;15(2):100630.
 213. Chung SJ, Kim BK, Oh JH, Shim J-S, Chang Y-S, Cho S-H, et al. Novel tobacco products including electronic cigarette and heated tobacco products increase risk of allergic rhinitis and asthma in adolescents: analysis of Korean youth survey. *Allergy*. 2020;75(7):1640-1648.
 214. Mozun R, Ardura-Garcia C, de Jong CCM, Goutaki M, Usemann J, Singer F, et al. Cigarette, shisha, and electronic smoking and respiratory symptoms in Swiss children: The LUIS study. *Pediatr Pulmonol*. 2020;55(10):2806-2815.
 215. Debbaneh P, Dhir S, Anderson M, Rivero A. Electronic Cigarettes: A Narrative Review and Cohort Study of Electronic Cigarette Users in the Otolaryngology Clinic. *Perm J*. 2022;26(4):85-93.
 216. Dierick BJH, van der Molen T, Flokstra-de Blok BMJ, Muraro A, Postma MJ, Kocks JWH, et al. Burden and socioeconomic of asthma, allergic rhinitis, atopic dermatitis and food allergy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res*. 2020;20(5):437-453.
 217. Wee JH, Park MW, Min C, Park IS, Park B, Choi HG. The association between high hygiene scores and allergic rhinitis in Korean adolescents. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2020;10(8):1024-1030.
 218. Hammer-Helmich L, Linneberg A, Thomsen SF, Glumer C. Association between parenteral socioeconomic position and prevalence of asthma, atopic eczema and hay fever in children. *Scand J Public Health*. 2014;42(2):120-127.
 219. Penaranda A, Garcia E, Barragan AM, et al. Factors associated with allergic rhinitis in Colombian subpopulations aged 1 to 17 and 18 to 59. *Rhinology*. 2016;54(1):56-67.
 220. Lee KS, Rha YH, Oh IH, Choi YS, Choi SH. Socioeconomic and sociodemographic factors related to allergic diseases in Behavior Web-based Survey: a crosssectional study. *BMC Pediatr*. 2016;16:19.
 221. Talay F, Kurt B, Tug T, Kurt OK, Goksugur N, Yasar Z. The prevalence of asthma and allergic diseases among adults 30-49 years of age in Bolu. Western Black Sea Region of Turkey. *Clin Ter*. 2014;165(1):e59-e63



222. Grabenhenrich LB, Keil T, Reich A, Gough H, Beschoner J, Hoffmann U, et al. Prediction and prevention of allergic rhinitis: a birth cohort study of 20 years. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;136(4):932-940.e12.
223. Barreto ML, Cunha SS, Fiaccone R, Esquivel R, Amorim LD, Alvim S, et al. Poverty, dirt, infections and nonatopic wheezing in children from a Brazilian urban center. *Respir Res.* 2010;11:167.
224. Tan Rachel R. Identifying the hidden burden of allergic rhinitis (AR) in community pharmacy: A global phenomenon. *Asthma Res Pract.* 2017;3:8.
225. Han DH, Shin JM, An S, Kim JS, Kim DY, Moon S, et al. Long-term Breastfeeding in the Prevention of Allergic Rhinitis: Allergic Rhinitis Cohort Study for Kids (ARCO-Kids Study). *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2019;12(3):301-7.
226. Ekelund L, Gloppen I, Oien T, Simpson MR. Duration of breastfeeding, age at introduction of complementary foods and allergy-related diseases: a prospective cohort study. *Int Breastfeed J.* 2021;16(1):5.
227. Rosas-Salazar C, Shilts MH, Tang ZZ, Hong Q, Turi KN, Snyder BM, et al. Exclusive breast-feeding, the early life microbiome and immune response, and common childhood respiratory illnesses. *J Allergy Clin Immunol.* 2022;150(3):612-21.
228. Ek WE, Karlsson T, Hernandez CA, Rask-Andersen M, Johansson A. Breast-feeding and risk of asthma, hay fever, and eczema. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(3):1157-9 e9.
229. Bion V, Lockett GA, Soto-Ramirez N, Zhang H, Venter C, Karmaus W, et al. Evaluating the efficacy of breastfeeding guidelines on long-term outcomes for allergic disease. *Allergy.* 2016;71(5):661-70.
230. Hoang MP, Samuthpongton J, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Prolonged breastfeeding and protective effects against the development of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2022;60(2):82-91.
231. Rajani PS, Seppo AE, Jarvinen KM. Immunologically Active Components in Human Milk and Development of Atopic Disease, With Emphasis on Food Allergy, in the Pediatric Population. *Front Pediatr.* 2018;6:218.
232. Jackson CM, Mahmood MM, Jarvinen KM. Farming lifestyle and human milk: Modulation of the infant microbiome and protection against allergy. *Acta Paediatr.* 2022;111(1):54-8.
233. Salo P, Zeldin D. Does exposure to cats and dogs decrease the risk of developing allergic sensitization and disease? *J Allergy Clin Immunol.* 2009;124:751-2.
234. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Umanskly R, Navas-Acien A, Lin S. Household pet exposure, allergic sensitization, and rhinitis in the US population. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7:645-51.
235. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat and dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy.* 1999;29:611-7.
236. Custovic A, Hallam C, Simpson B, Craven M, Simpson A, Woodcock A. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:537-9.
237. Haahtela T. A biodiversity hypothesis. *Allergy.* 2019;74(8):1445-1456.
238. Potter JD, Brooks C, Donovan G, Cunningham C, Douwes J. A perspective on green, blue, and grey spaces, biodiversity, microbiota, and human health. *Sci Total Environ.* 2023; 20;892:164772.
239. Vieceli T, Tejada S, Martinez-Reviejo R, Pumarola T, Schrenzel J, Waterer GW, et al. Impact of air pollution on respiratory microbiome: A narrative review. *Intensive Crit Care Nurs.* 2023;74:103336.
240. Kiyıkım A, Ögölür İ, Yazıcı D, Çokuğraş H, Akdiş M, Akdiş CA. Epithelial Barrier Hypothesis and Its Comparison with the Hygiene Hypothesis. *Turk Arch Pediatr.* 2023;58(2):122-128.
241. Sun Y, Meng Y, Ou Z, Li Y, Zhang M, Chen Y, et al. Indoor microbiome, air pollutants and asthma, rhinitis and eczema in preschool children - A repeated cross-sectional study. *Environ Int.* 2022;Mar;161:107137.
242. Akdis CA. Does the epithelial barrier hypothesis explain the increase in allergy, autoimmunity and other chronic conditions? *Nat Rev Immunol.* 2021;21(11):739-751.
243. Celebi Sozener Z, Ozdel Ozturk B, Cerci P, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, et al. Epithelial barrier hypothesis: Effect of the external exposome on the microbiome and epithelial barriers in allergic disease. *Allergy.* 2022;77(5):1418-1449.
244. Sugita K, Steer CA, Martinez-Gonzalez I, Altunbulakli C, Morita H, Castro-Giner F, et al. Type 2 innate lymphoid cells disrupt bronchial epithelial barrier integrity by targeting tight junctions through IL-13 in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(1):300310.e11.
245. Yazici D, Ogulur I, Kucukase O, Turk M, Gorgulu Akin B, Akdis M, et al. Epithelial barrier hypothesis and the development of allergic and autoimmune diseases. *Allergo J Int.* 2022;31(4):91-102.
246. Huang Z, Liu J, Sun L, Ong H, Ye J, Xu Y, et al. Updated epithelial barrier dysfunction in Chronic rhinosinusitis: Targeting pathophysiology and treatment response of tight junctions. *Allergy.* 2024;00:1-20.
247. Taene A, Niazi S, Bijari B, Esmaeili S, Anani Sarab G. Prevalence of vitamin D deficiency and its related factors in AqQala city in 2016. *J Birjand Univ Med Sci.* 2017;24(2):108-16.
248. Aryan Z, Rezaei N, Camargo CA Jr. Vitamin D status, aeroallergen sensitization, and allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Int Rev Immunol.* 2017;36(1):41-53.
249. Lamberg-Allardt C. Vitamin D in foods and supplements. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92(1):33-8.



250. Harrison SR, Li D, Jeffery LE, Raza K, Hewison M. Vitamin D, autoimmune disease and rheumatoid arthritis. *Calcified Tissue Int.* 2020;106(1):58-75.
251. Ghaseminejad-Raeini A, Ghaderi A, Sharafi A, Nematollahi-Sani B, Moossavi M, Derakhshani A, et al. Immunomodulatory actions of vitamin D in various immune-related disorders: A comprehensive review. *Front Immunol.* 2023;14:950465.
252. Alnori H, Alassaf FA, Alfahad M, Qazzaz ME, Jasim M, Abed MN. Vitamin D and Immunoglobulin E Status in Allergic Rhinitis Patients Compared to Healthy People. *J Med Life.* 2020;13(4):463-468.
253. Haussler MR, Haussler CA, Jurutka PW, Thompson PD, Hsieh JC, Remus LS, et al. The Vitamin D Hormone and Its Nuclear Receptor: Molecular Actions and Disease States. *J. Endocrinol.* 1997;154:S57-S73.
254. Argano C, Natoli G, Mularo S, Nobili A, Monaco ML, Mannucci PM, et al. Impact of Diabetes Mellitus and Its Comorbidities on Elderly Patients Hospitalized in Internal Medicine Wards: RePoSi Reg Healthcare. 2022;10:86.
255. Adams JS, Rafison B, Witzel S, Reyes RE, Shieh A, Chun R, et al. Regulation of the Extrarenal CYP27B1-Hydroxylase. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2014;144:22-27.
256. Provvedini DM, Tsoukas CD, Deftos LJ, Manolagas SC. 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptors in human leukocytes. *Science.* 1983;221(4616):1181-3.
257. Murdaca G, Gangemi S. Vitamin D in Health and Disease 2.0 Biomedicines. 2024;12(2):324.
258. Zhang L, Zhang S, He C, Wang X. VDR gene polymorphisms and allergic diseases: evidence from a meta-analysis, *Immunol Invest.* 2020;49:166-177.
259. Sheha D, El-Korashi L, AbdAllah AM, El Beghermy MM, Elzoghby DM, Elmahdi A. Lipid profile and IL-17A in allergic rhinitis: correlation with disease severity and quality of life. *J Astma Allergy.* 2021;14:109-117.
260. Szymczak I, Pawliczak R. The active metabolite of vitamin D3 as a potential immunomodulator. *Scand J Immunol.* 2016;83(2):83-91.
261. Ding T, Su R, Wu R, Xue H, Wang Y, Su R, et al. Frontiers of autoantibodies in autoimmune disorders: crosstalk between Tfh/Tfr and regulatory b cells. *Front Immunol.* 2021;12:641013.
262. Guillot X, Semerano L, Saidenberg-Kermanac'h N, Falgarone G, Boissier M-C. Vitamin D and inflammation. *Joint Bone Spine.* 2010;77(6):552-7.
263. Tabassum A, Ali A, Zahedi FD, Ismail NAS. Immunomodulatory Role of Vitamin D on Gut Microbiome in Children. *Biomedicines.* 2023;11:1441.
264. Escamilla-Gil JM, Fernandez-Nieto M, Acevedo N. Understanding the Cellular Sources of the Fractional Exhaled Nitric Oxide (FeNO) and Its Role as a Biomarker of Type 2 Inflammation in Asthma. *Biomed Res Int.* 2022;2:5753524.
265. Del Giudice MM, Marseglia A, Leonardi S, La Rosa M, Salpietro C, Brunese F, et al. Allergic rhinitis and quality of life in children. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2011; 24(4_suppl):25-8.
266. Grewe JC, Bernstein JA. Allergic and mixed rhinitis: Diagnosis and Natural Evolution. *J Clin Med.* 2019;8(11):2019.
267. Skoner D. Allergy and immunology. In: Zitelli B, Davis H, editors. *Atlas of pediatric physical diagnosis.* 3rd ed. New York: Mosby-Wolfe; 1997, 75-110.
268. di Lorenzo G, Pacor ML, Amodio E, Leto-Barone MS, la Piana S, D'Alcamo A, et al. Differences and similarities between allergic and nonallergic rhinitis in a large sample of adult patients with rhinitis symptoms. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:263-270.
269. Greiner AN, Hellings PW, Rotiroti G, Scadding GK. Allergic rhinitis. *Lancet.* 2011;378:2112-2122.
270. De Groot EP, Nijkamp A, Duiverman EJ, Brand PL. Allergic rhinitis is associated with poor asthma control in children with asthma. *Thorax.* 2012;67:582-587.
271. Gonioukakis I, Perikleous E, Fouzas S, Steiropoulos P, Paraskakis E. A Clinical Approach of Allergic Rhinitis in Children. *Children (Basel).* 2023;10(9):1571.
272. Skoner DP. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection and diagnoses. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1Suppl):S2-8.
273. Bernstein JA, Levin LS, Al-Shuik E, Martin VT. Clinical characteristics of chronic rhinitis patients with high vs. low irritant trigger burdens. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2012;109:173-178.
274. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M, et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J.* 2020;13(2):100080.
275. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013;68:1102-1116.
276. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;103: 773-779.
277. Allergen skin testing. Board of Directors. American Academy of Allergy and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:636-637.
278. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy.* 1993;48:48-82.
279. Pepys J. Skin tests for immediate, type I, allergic reactions. *Proc R Soc Med.* 1972;65:271-2.
280. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the world health organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008;86(Suppl. 63):8-160.



281. Klangkalya N, Kanchongkittiphon W, Sawatchai A, Kiewngam P, Jotikasthira W, Manuyakorn W. Skin prick test and serum specific IgE in predicting dust mite-induced allergic rhinitis diagnosed from nasal provocation test in chronic rhinitis children. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2023 Feb 11. doi: 10.12932/AP010822-1422.
283. Nasпитz 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. Allergy Project—PROAL. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80(3):203-10.
284. Thomas WR. Hierarchy and molecular properties of house dust mite allergens. *Allergol Int.* 2015;64:304-311.
285. Muddaluru V, Valenta R, Vrtala S, Schleder T, Hindley J, Hickey P, et al. Comparison of house dust mite sensitization profiles in allergic adults from Canada, Europe, South Africa and USA. *Allergy.* 2021;76:2177-2188.
286. Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, et al. Identification of Der p 23, a peritrophinlike protein, as a new major *Dermatophagoides pteronyssinus* allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol.* 2013;190:3059-3067.
287. Bousquet J, Heinzerling L, Bachert C, Papadopoulos NG, Bousquet PJ, Burney PG, et al. Practical guide to skin prick tests in allergy to aeroallergens. *Allergy.* 2012;67(1): 18-24.
288. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, Baena-Cagnani CE, et al. A WAO - ARIA - GA(2)LEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J.* 2013;6(1):17.
289. Chong Neto HJ, Chong-Silva DC, Rosário Filho NA. Dosagem de IgE sérica total e IgE Alérgeno-Específicas. In: Solé D, Rosário Filho NA, Rubini NPM, editors. *Compêndio de Alergia e imunologia Clínica.* São Paulo: Editora dos Editores; 2022. p. 635-43.
290. Di Lorenzo G, Mansueto P, Pacor ML, Rizzo M, Castello F, Martinelli N, et al. Evaluation of serum s-IgE/total IgE ratio in predicting clinical response to allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(5):1103-10, 10 e1-4.
291. Shamji MH, Kappen JH, Akdis M, Jensen-Jarolim E, Knol EF, Kleine-Tebbe J, et al. Biomarkers for monitoring clinical efficacy of allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis and allergic asthma: an EAACI Position Paper. *Allergy.* 2017;72(8):1156-73.
292. Rodriguez-Dominguez A, Berings M, Rohrbach A, Huang HJ, Curin M, Gevaert P, et al. Molecular profiling of allergen-specific antibody responses may enhance success of specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol.* 2020;146(5):1097-108.
293. Celi G, Brusca I, Scala E, Villalta D, Pastorello E, Farioli L, et al. House dust mite allergy in Italy-Diagnostic and clinical relevance of Der p 23 (and of minor allergens): A real-life, multicenter study. *Allergy.* 2019;74(9):1787-9.
294. Gamez C, Sanchez-Garcia S, Ibanez MD, Lopez R, Aguado E, Lopez E, et al. Tropomyosin IgE-positive results are a good predictor of shrimp allergy. *Allergy.* 2011;66(10):1375-83.
295. Wintersand A, Asplund K, Binnmyr J, Holmgren E, Nilsson OB, Gafvelin G, Gronlund H. Allergens in dog extracts: Implication for diagnosis and treatment. *Allergy.* 2019;74(8):1472-9.
296. Eder K, Becker S, San Nicolo M, Berghaus A, Groger M. Usefulness of component resolved analysis of cat allergy in routine clinical practice. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2016;12:58.
297. Melillo G, Bonini S, Cocco G, Davies RJ, de Monchy JG, Frølund L, et al. EAACI provocation tests with allergens. Report prepared by the European Academy of Allergology and Clinical Immunology Subcommittee on provocation tests with allergens. *Allergy.* 1997;52(35 Suppl):1-35.
298. Cho SH, Nanda A, Keswani A, Adinoff A, Baroody FM, Bernstein JA, et al. Nasal allergen challenge (NAC): Practical aspects and applications from an EU/US perspective-a Work Group Report of the AAAAI Rhinitis, Rhinosinusitis and Ocular Allergy Committee. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(5):1215-1222.e4.
299. Segboer CL, Holland CT, Reinartz SM, Terreehorst I, Gevorgyan A, Hellings PW, et al. Nasal hyper-reactivity is a common feature in both allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy.* 2013;68(11):1427-34.
300. Gelardi M, Iannuzzi L, Quaranta N, Landi M, Passalacqua G. Nasal cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clin Exp Allergy.* 2016;46:785-792.
301. Rimmer J, Hellings P, Lund VJ, Alobid I, Beale T, Dassi C, et al. European Position Paper on Diagnostic Tools in Rhinology. *Rhinology.* 2019;57(Sup28):1-41.
302. Vogt K, Bachmann-Harildstad G, Lintermann A, Nechyporenko A, Peters F, Wernecke KD. The new agreement of the international RIGA consensus conference on nasal airway function tests. *Rhinology.* 2018;56(2):133-43.
303. Wong EHC, Eccles R. Comparison of classic and 4-phase rhinomanometry methods, is there any difference? *Rhinology.* 2014;52(4):360-5.
304. Ottaviano G, Pendolino AL, Scarpa B, Torsello M, Sartori D, Savietto E, et al. Correlations between Peak Nasal Inspiratory Flow, Acoustic Rhinometry, 4-Phase Rhinomanometry and reported nasal symptoms. *J Pers Med.* 2022;12:1513-1521.
305. Messineo D, Masieri S, Cavaliere C. Role of imaging in allergic rhinology. *J Biol Regul Homeost Agents.* 2018;32(suppl. 1):41-48.
306. Van Bui D, Kanda A, Kobayashi Y, Sakata Y, Kono Y, Kamakura Y, et al. A novel approach for investigating upper airway hyperresponsiveness using micro-CT



- in eosinophilic upper airway inflammation such as allergic rhinitis model. *Biomolecules*. 2019;9:252.
307. Hamizan A, Alvarado R, Rimmer J, Sewell WA, Barham HP, Kalish L, et al. Nasal mucosal brushing as a diagnostic method for allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40:167-172.
 308. Rydzewski B, Pruszewicz A, Sulkowski WJ. Assessment of smell and taste in patients with allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol* 2000;120: 323-6.
 309. Becker S, Pflugbeil C, Gröger M, Canis M, Ledderose GJ, Kramer MF. Olfactory dysfunction in seasonal and perennial allergic rhinitis. *Acta Otolaryngol*. 2012;132:763-8. 11.
 310. Langdon C, Guilemany JM, Valls M, Alobid I, Bartra J, Dávila I, et al. Allergic rhinitis causes loss of smell in children: The OLFAPEDRIAL study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27:867-70.
 311. Fornazieri MA, Borges BBP, Bezerra TFP, Pinna FR, Voegels RL. (2014). Main causes and diagnostic evaluation in patients with primary complaint of olfactory disturbances. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014;80(3):202-7.
 312. Guilemany JM, García-Piñero A, Alobid I, Cardelús S, Centellas S, Bartra J, et al. Persistent allergic rhinitis has a moderate impact on the sense of smell, depending on both nasal congestion and inflammation. *Laryngoscope*. 2009; Feb119(2):233-8. 14.
 313. Rhee CS, Wee JH, Ahn JC, Lee WH, Tan KL, Ahn S, et al. Prevalence, risk factors and comorbidities of allergic rhinitis in South Korea: The Fifth Korea National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Rhinol Allergy*. 2014;28:e107-14.
 314. Stuck BA, Hummel T. Olfaction in allergic rhinitis: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136(6):1460-1470.
 315. Fornazieri MA, dos Santos CA, Bezerra TFP, Pinna FR, Voegels RL, Doty RL. Development of normative data for the Brazilian adaptation of the University of Pennsylvania Smell Identification Test. *Chem Senses*. 2015;40:141-9.
 316. Fenólio GHM, Anselmo-Lima WT, Tomazini GC, Compagnoni IM, Amaral MSA, Fantucci MZ, et al. Validation of the Connecticut olfactory test (CCCRC) adapted to Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88:725-32.
 317. Nakanishi M, Fornazieri MA, Lança Gomes P, Dias LA de M, Freire GSM, Vinha LG do A, et al. The digital scent device as a new concept for olfactory assessment. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2022;12:1263-72.
 318. Anselmo-Lima WT, Romano FR, Tamashiro E, Roithmann R, Dinarte VRP, Piltcher OB, et al. Brazilian guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps - 2024 update. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2024; 30;90(3):101394.
 319. Miura CS, Valera FCP, Avelino MAG. Disfunção Olfatória na população pediátrica. In: Romano F, Anselmo-Lima W, Fornazieri AM (Org). *Olfato e Paladar - Da Anatomofisiologia ao Diagnóstico e Tratamento*. 1. ed. Rio de Janeiro-RJ: Thieme Revinter, 2022. 226p.
 320. Bastos LO, Guerreiro MM, Lees AJ, Warner TT, SilveiraMoriyama L. Effects of age and cognition on a crosscultural paediatric adaptation of the Sniffin' Sticks Identification Test. *Plos One*. 2015;10(8):e0131641.
 321. Guyatt GH, Feeny DH, Patrick DL. Measuring health-related quality of life. *Ann Intern Med*. 1993;118(8):622-9.
 322. DunnGalvin A, Koman E, Raver E, Frome H, Adams M, Keena A, et al. An Examination of the Food Allergy Quality of Life Questionnaire Performance in a Countrywide American Sample of Children: CrossCultural Differences in Age and Impact in the United States and Europe. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5:363-8.
 323. Warren CM, Otto AK, Walkner MM, Gupta RS. Quality of Life Among Food Allergic Patients and Their Caregivers. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016;16:38.
 324. McHorney CA, Ware JE, Jr., Lu JF, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health Survey (SF-36): III. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability across diverse patient groups. *Med Care*. 1994;32(1):40-66.
 325. Ware J, Jr., Kosinski M, Keller SD. A 12-Item ShortForm Health Survey: construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34(3):220-233.
 326. Chen R, Zheng D, Zhang Y, Sima G. Efficacy and safety of twice-daily olopatadine-mometasone combination nasal spray (GSP301) in the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2022;279(4):1691-1699.
 327. Zhang K, Li AR, Miglani A, Nguyen SA, Schlosser RJ. Effect of medical therapy in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2022;36(2):269-280.
 328. Li AR, Zhang K, Reddy PD, Nguyen SA, Miglani A, Fried J, et al. Systematic review of measures of disease severity in rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(9):1367-1377.
 329. Calderon MA, Casale TB, Demoly P. Validation of Patient reported outcomes for clinical trials in allergic rhinitis: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(5):1450-1461.e6.
 330. Linneberg A, Dam Petersen K, Hahn-Pedersen J, Hammerby E, Serup-Hansen N, Boxall N. Burden of allergic respiratory disease: a systematic review. *Clin Mol Allergy*. 2016;14:12.
 331. Hahn-Pedersen J, Boxall N, Maier W, Linneberg A, Serup-Hansen N. Systematic literature review assessing data on the burden of allergic rhinitis from a cost and quality of life perspective. *Value Health*. 2014;17(7):A602.
 332. Jupiner EF, Stahl E, Doty RL, Simons FE, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect



- monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:5390-413.
333. Juniper EF, Guyatt GH. Development and testing of a new measure of health status for clinical trials in rhinoconjunctivitis. *Clin Exp Allergy*. 1991;21:77-83.
 334. Juniper EF, Rohrbach T, Meltzer EO. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:484-90.
 335. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Development and validation of the mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 132-40.
 336. Juniper EF, Guyatt GH, Dolovich J. Assessment of quality of life in adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: development and testing of a questionnaire for clinical trials. *J Allergy Clin Immunol*. 1994;93:413-23.
 337. Juniper EF, Howland WC, Roberts NB, Thompson AK, King DR. Measuring quality of life in children with rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:163-70.
 338. Nascimento Silva M, Naspitz C, Solé D. Evaluation of quality of life in children and teenagers with allergic rhinitis: adaptation and validation of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire (RQLQ). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2001;29(4): 111-8.
 339. Buchholz P, Walt J, Wojcik A. Initial development and validation of the Eye Allergy Patient Impact Questionnaire (EAPIQ). *Value Health*. 2002;5:558.
 340. Sacchetti M, Baiardini I, Lambiasi A, Aronni S, Fassio O, Gramiccioni C, et al. Development and testing of Quality of Life in children with vernal keratoconjunctivitis questionnaire. *Am J Ophthalmol*. 2007;144:557-563.
 341. Ferreira ACZ, Mocelin LP, Zanini F, Santos MS, ChongNeto HJ, Mallozi MC, et al. Translation, adaptation and psychometric properties of the Quality of life in children with vernal keratoconjunctivitis questionnaire - Portuguese version (Brazilian culture). *Arq Bras Oftalmol*. 2024;87(4):e2023.
 342. Zhang J, Li AM, Fok TF, Wing YK. Roles of parenteral sleep/wake patterns, socioeconomic status and daytime activities in the sleep/wake patterns of children. *J Pediatr*. 2010;156:606-12.
 343. Owens JA. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Prim Care*. 2008;35:533-46.
 344. Alfano CA, Smith VC, Reynolds KC, Reddy R, Dougherty LR. The Parent-Child Sleep Interactions Scale (PSIS) for preschoolers: factor structure and initial psychometric properties. *J Clin Sleep Med*. 2013;9:1153-60.
 345. Certal V, de Lima FF, Winck JC, Azevedo I, Costa-Pereira A. Translation and cross-cultural adaptation of the Pediatric Sleep Questionnaire into Portuguese language. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;79:175-8.
 346. Owens JA, Spirito A, McGuinn M. The children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric of a survey instrument for school-aged children. *Sleep*. 2000;23:1043-51.
 347. Silva FG, Silva CR, Braga LB, Neto AS. Portuguese Children's Sleep Habits Questionnaire - validation and cross-cultural comparison. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:78-84.
 348. Urrutia-Pereira M, Solé D, Chong Neto HJ, Acosta V, Cepeda AM, Álvarez-Castelló M, et al. Sleep disorders in Latin-American children with asthma and/or rhinitis and normal controls. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45: 145-51.
 349. Loekmanwidjaja J, Carneiro ACF, Nishinaka MLT, Munhoes DA, Benezoli G, Wandalsen GF, et al. Sleep disorders in children with moderate to severe persistent allergic rhinitis. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(2):178-184.
 350. Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, Romoli M, Innocenzi M, Cortesi F et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res*. 1996;5:251-261.
 351. Ferreira VR, Carvalho LBC, Ruotolo F, de Moraes JF, Prado LBF, Prado GF. Sleep disturbance scale for children: translation, cultural adaptation, and validation. *Sleep Med*. 2009;10:457-463.
 352. Cavaleiro MG, Corrêa CDC, Maximino LP, Weber SAT. Sleep quality in children: questionnaires available in Brazil. *Sleep Sci*. 2017;10:154-160.
 353. Liu J, Zhang X, Zhao Y, Wang Y. The association between allergic rhinitis and sleep: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One*. 2020;15:e0228533.
 354. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Da Silva Miozzo IC, De Barba MEF et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12:70-75.
 355. Geraldini M, Chong Neto HJ, Riedi CA, Rosário NA. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents. *J Pediatr (Rio J)*. 2013;89(4):354-60.
 356. Chong Neto HJ, Rosário NA, Westphal GL, Riedi CA, Santos HL. Allergic conjunctivitis in asthmatic children: as common as underreported. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010;105(5):399-400.
 357. Ronnconi CS, Issaho DC, Ejzenbaum F, Hopker LM, Solé D, Chong Neto HJ, et al. Brazilian guidelines for the monitoring and treatment of pediatric allergic conjunctivitis. *Arq Bras Oftalmol*. 2021;85(4):425-35.
 358. Katelaris CH. Allergic rhinoconjunctivitis - an overview. *Acta Ophthalmol Scand Suppl*. 2000;(230):66-8.
 359. Calderon MA, Penagos M, Sheikh A, Canonica GW, Durham S. Sublingual immunotherapy for treating allergic conjunctivitis. *Cochrane database Syst Rev*. 2011;(7):CD007685
 360. D'Elia C, Gozal D, Bruni O, Goudouris E, Meira E Cruz M. Allergic rhinitis, and sleep disorders in children -



- coexistence and reciprocal interactions. *J Pediatr* (Rio J). 2022;98(5):444-454.
361. Imbaud TCS, Mallozi MC, Domingos VBTC, Solé D. Frequency of rhinitis and orofacial disorders in patients with dental malocclusion. *Rev Paul Pediatr*. 2016;34(2):184-8.
 362. Sidam S, PAM, Khurana U, Gupta V, Bhan BD. Evaluation of the Association Between Allergic Rhinitis and Middle Ear Dysfunction: A Clinicopathological Study. *Cureus*. 2023;15(6):e40913.
 363. Mariño-Sánchez F, Valls-Mateus M, de los Santos G, Plaza AM, Cobeta I, Mullol J. Multimorbidities of Pediatric Allergic Rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019; 19(2):13.
 364. Norhafizah S, Salina H, Goh BS: Prevalence of allergic rhinitis in children with otitis media with effusion. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2020;52:121-30.
 365. Sharifian MR, Mahmoudi M, Pourmomenarabi B, Keramati MR. Correlation between Allergic Rhinitis and Otitis Media with Effusion. *Iran J Otorhinolaryngol*. 2019;31(105):209-215.
 366. Saedi B, Sadeghi M, Houshmand B. The relationship between allergic rhinitis and otitis media with effusion: a systematic review and meta-analysis. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2019;9:528-536.
 367. Byeon H. The association between allergic rhinitis and otitis media: A national representative sample of in South Korean children. *Scientific Rep*. 2019; 9(1):1-7.
 368. Baroody FM, Mucha SM, deTineo M, Naclerio RM. Nasal challenge with allergen leads to maxillary sinus inflammation. *J Allergy Clin Immunol*. 2008;121(5):1126-1132.e7.
 369. Fokkens WJ, Lund VJ, Hopkins C, Hellings PW, Kern R, Reitsma S, et al. European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2020. *Rhinology*. 2020;29 (sup):1-464.
 370. Frerichs KA, Nigten G, Romeijn K, Kaper NM, Grolman W, van der Heijden GJMG. Inconclusive Evidence for Allergic Rhinitis to Predict a Prolonged or Chronic Course of Acute Rhinosinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2014;150(1):22-7.
 371. De Corso E, Lucidi D, Cantone E, Ottaviano G, Di Cesare T, Seccia V, et al. Clinical Evidence and Biomarkers Linking Allergy and Acute or Chronic Rhinosinusitis in Children: a Systematic Review. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2020;20(11):68.
 372. Fasce L, Ciprandi G, Pronzato C, Cozzani S, Tosca MA, Grimaldi I, et al. Cetirizine Reduces ICAM-I on Epithelial Cells during Nasal Minimal Persistent Inflammation in Asymptomatic Children with Mite-Allergic Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996;109(3):272-6.
 373. Barberi S, Ciprandi G, Verduci E, D'Auria E, Poli P, Pietra B, et al. Effect of high-dose sublingual immunotherapy on respiratory infections in children allergic to house dust mite. *Asia Pac Allergy*. 2015;5(3):163-9.
 374. Orlandi RR, Kingdom TT, Smith TL, Bleier B, DeConde A, Luong AU, et al. International consensus statement on allergy and rhinology: rhinosinusitis 2021. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2021;11(3):213-739.
 375. Wilson KF, McMains KC, Orlandi RR. The association between allergy and chronic rhinosinusitis with and without nasal polyps: an evidence-based review with recommendations. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(2):93-103.
 376. Anselmo-Lima WT, Tamashiro E, Romano FR, Miyake MM, Roithmann R, Kosugi EM, et al. Guideline for the use of immunobiologicals in chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP) in Brazil. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2022;88(3):471-80.
 377. Marcus S, DelGaudio JM, Roland LT, Wise SK. Chronic Rhinosinusitis: Does Allergy Play a Role? *Med Sci*. 2019;7(2):30.
 378. White LJ, Rotella MR, DelGaudio JM. Polypoid changes of the middle turbinate as an indicator of atopic disease. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2014;4(5):376-80.
 379. Hamizan AW, Christensen JM, Ebenzer J, Oakley G, Tattersall J, Sacks R, et al. Middle turbinate edema as a diagnostic marker of inhalant allergy. *Int Forum Allergy Rhinol*. 2017;7(1):37-42.
 380. Brunner JP, Jawad BA, McCoul ED. Polypoid Change of the Middle Turbinate and Paranasal Sinus Polyposis Are Distinct Entities. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2017;157(3):519-23.
 381. DelGaudio JM, Loftus PA, Hamizan AW, Harvey RJ, Wise SK. Central Compartment Atopic Disease. *Am J Rhinol Allergy*. 2017;31(4):228-34.
 382. Hamizan AW, Loftus PA, Alvarado R, Ho J, Kalish L, Sacks R, et al. Allergic phenotype of chronic rhinosinusitis based on radiologic pattern of disease. *Laryngoscope*. 2018;128(9):2015-21.
 383. Marcus S, Roland LT, DelGaudio JM, Wise SK. The relationship between allergy and chronic rhinosinusitis. *Laryng Investig Otolaryngol*. 2019;4(1):13-7.
 384. Bent JP, Kuhn FA. Diagnosis of Allergic Fungal Sinusitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994;111(5):580-8.
 385. Ahmad Z, Krüger K, Lautermann J, Lippert B, Tenenbaum T, Tigges M, et al. Adenoide Vegetationen - Diagnostik und Therapie - die neue S2k-Leitlinie. *HNO*. 2023;71(5):285-93.
 386. Arambula A, Brown JR, Neff L. Anatomy and physiology of the palatine tonsils, adenoids, and lingual tonsils. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2021;7(3):155-60.
 387. Niedzielski A, Chmielik LP, Mielnik-Niedzielska G, Kasprzyk A, Bogusławska J. Adenoid hypertrophy in children: a narrative review of pathogenesis and clinical relevance. *BMJ Paediatr Open*. 2023;7(1):e001710.
 388. Niu X, Wu ZH, Xiao XY, Chen X. The relationship between adenoid hypertrophy and gastroesophageal reflux disease. *Medicine*. 2018;97(41):e12540.



389. De Corso E, Galli J, Di Cesare T, Lucidi D, Ottaviano G, Seccia V, et al. A systematic review of the clinical evidence and biomarkers linking allergy to adenotonsillar disease. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2021;147:110799.
390. Wang YT, Chang GH, Yang YH, Liu CY, Tsai YT, Hsu CM, et al. Allergic Rhinitis and Laryngeal Pathology: RealWorld Evidence. *Healthcare*. 2021;9(1):36.
391. Campagnolo A, Benninger MS. Allergic laryngitis: chronic laryngitis and allergic sensitization. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2019;85(3):263-6.
392. Bousquet J, Melén E, Haatela T, Koppelman GH, Togias A, Valenta R, et al. Rhinitis associated with asthma is distinct from rhinitis alone: the ARIA-MeDALL hypothesis. *Allergy*. 2023;78:1169-1203.
393. Yang L, Fu J, Zhou Y. Research Progress in Atopic March. *Front Immunol*. 2020;11:1907.
394. Langan SM, Irvine AD, Weidinger S. Atopic dermatitis. *Lancet*. 2020;396(10247):345-360.
395. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980; 92:44-7.
396. Williams HC, Burney PG, Pembroke AC, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol*. 1994;131:383-96.
397. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55(3):240-5.
398. Schoos AM, Chawes BL, Bønnelykke K, Stokholm J, Rasmussen MA, Bisgaard H. Increasing severity of early onset atopic dermatitis, but not late-onset, associates with development of aeroallergen sensitization and allergic rhinitis in childhood. *Allergy*. 2022;77(4):1254-62.
399. Mortz CG, Andersen KE, Dellgren C, Barington T, Bindslev-Jensen C. Atopic dermatitis from adolescence to adulthood in the TOACS cohort: prevalence, persistence and comorbidities. *Allergy*. 2015;70(7):836-45.
400. Peters RL, Krawiec M, Koplin JJ, Santos AF. Update on food allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(4):647-57.
401. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Grübl A, von Berg A, Koletzko S, et al. Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2009;19(3):180-7.
402. Garden FL, Simpson JM, Marks GB, CAPS Investigators. Atopy phenotypes in the Childhood Asthma Prevention Study (CAPS) cohort and the relationship with allergic disease: clinical mechanisms in allergic disease. *Clin Exp Allergy*. 2013;43(6):633-41.
403. Kulig M, Bergmann R, Tacke U, Wahn U, Guggenmoos-Holzmann I. Long-lasting sensitization to food during the first two years precedes allergic airway disease. The MAS Study Group, Germany. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;9(2):61-7.
404. Chiu CY, Huang YL, Tsai MH, Tu YL, Hua MC, Yao TC, et al. Sensitization to food and inhalant allergens in relation to atopic diseases in early childhood: a birth cohort study. *PLoS One*. 2014;9(7):e102809.
405. Hill DA, Grundmeier RW, Ramos M, Spergel JM. Eosinophilic Esophagitis Is a Late Manifestation of the Allergic March. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1528-1533.
406. Nwaru BI, Takkinen HM, Niemela O, Kaila M, Erkkola M, Ahonen S, et al. Timing of infant feeding in relation to childhood asthma and allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131(1):78-86.
407. Tsuge M, Ikeda M, Matsumoto N, Yorifuji T, Tsukahara H. Current Insights into Atopic March. *Children (Basel)*. 2021;8(11):1067.
408. Carlson G, Coop C. Pollen food allergy syndrome (PFAS): a review of current available literature. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2019;123(4):359-65.
409. Yasudo H, Yamamoto-Hanada K, Yang L, Saito-Abe M, Sato M, Miyaji Y, et al. Pollen Food Allergy Syndrome in Allergic March. *Nutrients*. 2022;14(13):2658.
410. Alm B, Goksor E, Thengilsdottir H, Pettersson R, Möllborg P, Norvenius G, et al. Early protective and risk factors for allergic rhinitis at age 4(1/2) yr. *Pediatr Allergy Immunol*. 2011;22(4):398-404.
411. Hill DA, Grundmeier RW, Ram G, Spergel JM. The epidemiologic characteristics of healthcare providerdiagnosed eczema, asthma, allergic rhinitis, and food allergy in children: a retrospective cohort study. *BMC Pediatr*. 2016;16:133.
412. Hennel M, Brozmanova M, Kollarik M. Cough reflex sensitization from esophagus and nose. *Pulm Pharmacol Ther*. 2015;35:117-21.
413. Higuchi O, Adachi Y, Itazawa T, Ito Y, Yoshida K, Ohya Y, Odajima H, Akasawa A, Miyawaki T. Relationship between rhinitis and nocturnal cough in school children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2012;23(6):562-6.
414. Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Tatar M. Effects of intranasal histamine on the cough reflex in subjects with allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56(Suppl 4):185-195.
415. Rouadi PW, Idriss SA, Bousquet J, Laidlaw TM, Azar CR, Al-Ahmad MS, et al. WAO-ARIA consensus on chronic cough - Part 1: Role of TRP channels in neurogenic inflammation of cough neuronal pathways. *World Allergy Organ J*. 2021;14(12):100617.
416. Xu T, Chen Z, Zhan C, Zhan W, Yi F, Lai K. Profile of cough triggers and their relationship with capsaicin cough sensitivity in chronic cough. *Ther Adv Respir Dis*. 2024;18:17534666231225562.
417. Pecova R, Vrlík M, Tatar M. Cough sensitivity in allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol*. 2005; 56(Suppl 4):171-178.



418. Khosravi M, Collins PB, Lin RL, Hayes D Jr, Smith JA, Lee LY. Breathing hot humid air induces airway irritation and cough in patients with allergic rhinitis. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;198:13-19.
419. Mazzone SB, Farrell MJ. Heterogeneity of cough neurobiology: clinical implications. *Pulm Pharmacol Therapeut*. 2019;55:62-66.
420. Singh N, Driessen AK, McGovern AE, Moe AAK, Farrell MJ, Mazzone SB. Peripheral and central mechanisms of cough hypersensitivity. *J Thorac Dis*. 2020;12(9):5179-5193.
421. Albloushi S, Al-Ahmad M. Exploring the latest understanding on the role of immune mediators, genetic and environmental factors in pathogenesis of allergic rhinitis: a systematic review. *Front Allergy*. 2023;4:1223427.
422. Portnoy J, Miller JD, Williams PB, Chew GL, Miller JD, Zaitoun F, et al. Environmental assessment and exposure control of dust mites: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013;111(6): 465-507.
423. Arruda LK, Rizzo MC, Chapman MD, Fernandez-Caldas E, Baggio D, Platts-Mills TAE, et al. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo, Brazil. *Clin Exp Allergy*. 1991;21(4):433-9.
424. Woodfolk JA, Commins SP, Schuyler AJ, Erwin EA, Platts-Mills TAE. Allergens, sources, particles, and molecules: why do we make IgE responses? *Allergol Int*. 2015;64(4):295-303.
425. Ahluwalia SK, Matsui EC. The indoor environment and its effects on childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11:137-43.
426. Miller JD. The role of dust mites in allergy. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;57(3):312-329.
427. Ghaemmaghami AM, Gough L, Sewell HF, Shakib F. The proteolytic activity of the major dust mite allergen Der p 1 conditions dendritic cells to produce less interleukin-12: allergen-induced Th2 bias determined at the dendritic cell level. *Clin Exp Allergy*. 2002;32(10):1468-1475.
428. Custovic A, Taggart SC, Woodcock A. House dust mite and cat allergen in different indoor environments. *Clin Exp Allergy*. 1994;24(12): 1164-1168.
429. Wilson JM, Platts-Mills TAE, Home Environmental Interventions For House Dust Mite. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(1):1-7.
430. Choi SY, Lee IY, Sohn JH. Optimal conditions for the removal of house dust mite, dog dander and pollen allergens using mechanical laundry. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100(6):583-88.
431. Mason K, Riley G, Siebers R, Crane J, Fitzharris P. Hot tumble drying and mite survival in duvets. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(2Pt1):499-500.
432. Arlian LG, Neal JS, Vyszynski-Moher DL. Reducing relative humidity to control the house dust mite *Dermatophagoides farinae*. *J Allergy Clin Immunol*. 1999;104(4Pt1):852-856.
433. Sercombe JK, Liu-Brennan D, Causer SM, Tovey ER. The vertical distribution of house dust mite allergen in carpet and the effect of dry vacuum cleaning. *Int J Hyg Environ Health*. 2007;210(1):43-50.
434. Liccardi G, Salzillo A, Calzetta L, Piccolo A, Menna G, Rogliani P. Can the presence of cat/dog at home be considered the only criterion of exposure to cat/dog allergens? A likely underestimated bias in clinical practice and in large epidemiological studies. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48:61-64.
435. Indolfi C, D'Addio E, Bencivenga CL, Rivetti G, Bettini I, Licari A, et al. The Primary Prevention of Atopy: Does Early Exposure to Cats and Dogs Prevent the Development of Allergy and Asthma in Children? A Comprehensive Analysis of the Literature. *Life*. 2023;13:1859.
436. De Andrade AD, Birnbaum J, Magalon C, Magnol JP, Lanteaume A, Charpin D, et al. Fel d 1 levels in cat anal glands. *Clin Exp Allergy*. 1996;26:178-80.
437. Custovic A, Simpson A, Pahdi H, Green RM, Chapman MD, Woodcock A. Distribution, aerodynamic characteristics, and removal of the major cat allergen Fel d 1 in British homes. *Thorax*. 1998;53:33-8.
438. Vredegoor DW, Willemse T, Chapman MD, Heederik DJ, Krop EJ. Can f 1 levels in hair and homes of different dog breeds: lack of evidence to describe any dog breed as hypoallergenic. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:904-9.
439. Shirai T, Matsui T, Suzuki K, Chida K. Effect of pet removal on pet allergic asthma. *Chest*. 2005;127:1565-71.
440. Antonicelli L, Bilo MB, Pucci S, Schou C, Bonifazi F. Efficacy of a air-cleaning device equipped with a high efficiency particulate air filter in house dust mite respiratory allergy. *Allergy*. 1991;46(8):594-600.
441. Konradsen JR, Fujisawa T, van Hage M. Allergy to furry animals: new insights, diagnostic approaches, and challenges. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):616-25.
442. Zhang Y, Tan M, Qian X, Li C, Yue L, Liu Y, et al. Interaction between early-life pet exposure and methylation pattern of ADAM33 on allergic rhinitis among children aged 3-6 years in China. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2021;17:44.
443. Wanka L, Jappe U. Trained immunity and allergy: State of the art and future perspectives. *Allergy*. 2021;76:1265-1267.
444. Sever ML, Arbes SJ Jr, Gore JC, Santangelo RG, Vaughn B, Mitchell H, et al. Cockroach allergen reduction by cockroach control alone in low-income urban homes: a randomized control trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:849-55.
445. Fukutomi Y, Taniguchi M. Sensitization to fungal allergens: resolved and unresolved issues. *Allergology Int*. 2015;64:321-331.
446. Peden D, Reed CE. Environmental and occupational allergies. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(suppl 2):S150-60.



447. Deng S-Z, Jalaludin BB, Antó JM, Hess JJ, Huang C-R. Climate change, air pollution, and allergic respiratory diseases: a call to action for health professionals. *Chin Med J (Engl)*. 2020;5(13):133.
448. Huang SH, Zhang Q, Qiu Z, Chung KF. Mechanisms of air pollution's impact on allergic diseases. *J Thorac Dis*. 2015;7(1):23-33.
449. Agache I, Miller R, Gern JE. Emerging concepts and challenges in implementing the exposome paradigm in allergic diseases and asthma: a Practall document. *Allergy*. 2019;74(3):449-463.
450. D'Amato G, Liccardi G, D'Amato M. The role of outdoor air pollution and climatic changes on the rising trends in respiratory allergy. *Respir Med*. 2001;95(7):606-11.
451. Chusakul S, Warathanasin S, Suksangpanya N, Phannaso C, Ruxrungtham S, Snidvongs K, et al. Comparison of buffered and nonbuffered nasal saline irrigations in treating allergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2013;123(1):53-6.
452. Chen X, Feng S, Chang L, Lai XP, Chen XH, Li X, et al. The effects of nasal irrigation with various solutions after endoscopic sinus surgery: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol*. 2018;132(8):673- 679.
453. Wang Y, Jin L, Liu SX, Fan K, Qin ML, Yu SQ. Role of nasal saline irrigation in the treatment of allergic rhinitis in children and adults: A systematic analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2020;48(4):360-367.
454. Hermelingmeier KE, Weber RK, Hellmich M, Heubach CP, Mösges R. Nasal irrigation as an adjunctive treatment in allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy*. 2012;26(5):119-25.
455. Chong-Neto HJ, D'amato G, Rosário Filho NA. Impact of the environment on the microbiome. *J Pediatr* 2022; 98 (Suppl): S32-S37.
456. Chong-Neto HJ, Pastorino AC, Melo ACCDB, Medeiros D, Kuschnir FC, Alonso MLO. Gut microbiota and its interface with the immune system. *Arq Asma Alerg Imunol*. 2019; 3:406-20.
457. Ozdemir O. Various effects of different probiotic strains in allergic disorders: an update from laboratory and clinical data. *Clin Exp Immunol*. 2010; 160: 295-304.
458. Yan S, Ai S, Huang L, Qiu C, Zhang F, He N, et al. Systematic review and meta-analysis of probiotics in the treatment of allergic rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022; 50: 24-37.
459. Luo C, Peng S, Li M, Ao X, Liu Z. The efficacy and safety of probiotics for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Front Immunol*. 2022; 13: 848279.
460. Brozek JL, Bousquet J, Schünemann HJ, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica WG et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:466-76.
461. Golightly LK, Greos LS. Second-generation antihistamines: actions and efficacy in the management of allergic disorders. *Drugs*. 2005;65(3):341-384.
462. Lieberman P. The basics of histamine biology. *AnnAllergy Asthma Immunol*. 2011;106(2 suppl):S2-S5.
463. Simons FE, Simons JK. Histamine and H1antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139-50.
464. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy*. 2002 Apr;32(4):48998. doi: 10.1046/j.0954-7894.2002.01314.x.
465. Miligkos M, Dakoutrou M, Statha E, Theochari NA, Mavroei IA, Pankozidou I, et al. Newer-generation antihistamines and the risk of adverse events in children: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(7):1533-1558.
466. Sastre J. Ebastine in the treatment of allergic rhinitis and urticaria: 30 years of clinical studies and realworld experience. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2020;30(3):156-168.
467. Compalati E, Canonica GW. Efficacy and safety of rupatadine for allergic rhino-conjunctivitis: a systematic review of randomized, double-blind, placebo-controlled studies with metaanalysis. *Curr Med Res Opin*. 2013;29(11):1539-1551.
468. Mosges R, König V, Koberlein J. The effectiveness of modern antihistamines for treatment of allergic rhinitis - an IPD meta-analysis of 140,853 patients. *Allergol Int*. 2013;62(2):215-222.
469. 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, placebocontrolled clinical trials. *Int Arch Allergy Immunol*. 2011;156(1):1-15.
470. 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.
471. Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I, Olsson P, Coughnart J, Mesbah K, et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy*. 2009;64:1663-70.
472. 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;113:116-21.
473. Sánchez-Borges M, Ansotegui IJ. Second generation antihistamines: an update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19(4):358-364.
474. Kawauchi H, Yanai K, Wang DY, Itahashi K, Okubo K. Antihistamines for Allergic Rhinitis Treatment from the Viewpoint of Nonsedative Properties. *Int J Mol Sci*. 2019;20(1):213.
475. Fein MN, Fischer DA, O'Keefe AW, Sussman GL. CSACI position statement: newer generation



- H1-antihistamines are safer than first-generation H1-antihistamines and should be the first-line antihistamines for the treatment of allergic rhinitis and urticaria. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2019;15:61.
476. Scadding GK, Smith PK, Blaiss M, Roberts G, Hellings PW, Gevaert P, et al. Allergic rhinitis in childhood and the new EUFOREA algorithm. *Front Allergy.* 2021;2:706589.
 477. Ministério da Saúde. MS, Agência Nacional de Vigilância Sanitária - ANVISA. Instrução normativa nº 86, de 12 de março de 2021 Disponível em: https://antigo.anvisa.gov.br/documents/10181/5600976/IN_86_2021_.pdf/b4c4c08e-3406-47a0-95d1-5f102e7ab934. Acesso em: 23/03/2024
 478. Kaliner MA, Berger WE, Ratner PH, Siegel CJ. The efficacy of intranasal antihistamines in the treatment of allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2011;106:S6-S11.
 479. Berger W, Hampel Jr F, Bernstein J, Shah S, Sacks H, Meltzer EO. Impact of azelastine nasal spray on symptoms and quality of life compared with cetirizine oral tablets in patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(3):375-381.
 480. LaForce CF, Corren J, Wheeler WJ, Berger WE, Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis patients who remain symptomatic after treatment with fexofenadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;93(2):154-159.
 481. Berger WE, White MV, Rhinitis Study Group. Efficacy of azelastine nasal spray in patients with an unsatisfactory response to loratadine. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):205-211.
 482. Carr WW, Ratner P, Munzel U, Murray R, Price D, Canonica GW, et al. Comparison of intranasal azelastine to intranasal fluticasone propionate for symptom control in moderate-to-severe seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33(6):450-458.
 483. Kalpaklioglu AF, Kavut AB. Comparison of azelastine versus triamcinolone nasal spray in allergic and nonallergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2010;24(1):2933.
 484. Patel P, D'Andrea C, Sacks HJ. Onset of action of azelastine nasal spray compared with mometasone nasal spray and placebo in subjects with seasonal allergic rhinitis evaluated in an environmental exposure chamber. *Am J Rhinol.* 2007;21(4):499-503.
 485. Laccourreye O, Werner A, Giroud J-P, Couloigner V, Bonfils P, Bondon-Guitton B. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015;132:31-34.
 486. Eccles R. Substitution of phenylephrine for pseudoephedrine as a nasal decongestant. An illogical way to control methamphetamine abuse. *Br J Clin Pharmacol.* 2007;63(1):10-14.
 487. Salerno SM, Jackson JL, Berbano EP. Effect of oral pseudoephedrine on blood pressure and heart rate: meta-analysis. *Arch Intern Med.* 2005;165(15):1686-1694.
 488. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Pseudoephedrine use among US children, 1999-2006: results from the Slone survey. *Pediatrics.* 2008;122(6):1299-304.
 489. Meltzer EO, Ratner PH, McGraw T. Oral Phenylephrine HCl for Nasal Congestion in Seasonal Allergic Rhinitis: A Randomized, Open-label, Placebo-controlled Study. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3:702-8.
 490. Bickford L, Shakib S, Taverner D. The nasal airways response in normal subjects to oxymetazoline spray: randomized double-blind placebo-controlled trial. *Br J Clin Pharmacol.* 1999;48(1):53-56.
 491. Gomez-Hervas J, Garcia-Valdecasas Bernal J, Fernandez-Prada M, Palomeque-Vera JM, Garcia-Ramos A, Fernandez-Castanys BF. Effects of oxymetazoline on nasal flow and maximum aerobic exercise performance in patients with inferior turbinate hypertrophy. *Laryngoscope.* 2015;125(6):1301-1306.
 492. Watanabe H, Foo TH, Djazaeri B, Duncombe P, Mackay IS, Durham SR. Oxymetazoline nasal spray three times daily for four weeks in normal subjects is not associated with rebound congestion or tachyphylaxis. *Rhinology.* 2003;41(3):167-174.
 493. Sussman GL, Mason J, Compton D, Stewart J, Ricard N. The efficacy and safety of fexofenadine HCl and pseudoephedrine, alone and in combination, in seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104(1):100-106.
 494. Berkowitz RB, McCafferty F, Lutz C, Bazelmans D, Godfrey P, Meeves S, et al. Onset of action of fexofenadine hydrochloride 60 mg/pseudoephedrine hydrochloride 120 mg in subjects aged 12 years with moderate to severe seasonal allergic rhinitis: a pooled analysis of two single-dose, randomized, double-blind, placebo-controlled allergen exposure unit studies. *Clin Ther.* 2006;28(10):1658-1669.
 495. North ML, Walker TJ, Steacy LM, Hobsbawn BG, Allan RJ, Hackman F, et al. Add-on histamine receptor-3 antagonist for allergic rhinitis: a double blind randomized crossover trial using the environmental exposure unit. *Allergy Asthma Clin Immunol.* 2014;10(1):33.
 496. Nathan RA, Finn AF Jr, LaForce C, Ratner P, Chapman D, de Guia EC, et al. Comparison of cetirizine/pseudoephedrine and placebo in patients with seasonal allergic rhinitis and concomitant mild-to-moderate asthma: randomized, double-blind study. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;97(3):389-396.
 497. Chervinsky P, Nayak A, Rooklin A, Danzig M. Efficacy and safety of desloratadine/pseudoephedrine tablet, 2.5/120 mg two times a day, versus individual components in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2005;26(5):391-396.
 498. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG, et al. The anticholinergic



- agent, ipratropium bromide, is useful in the treatment of rhinorrhea associated with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 1998;19(1):23-29.
499. Kaiser HB, Findlay SR, Georgitis JW, Grossman J, Ratner PH, Tinkelman DG, et al. A clinical trial of ipratropium bromide nasal spray in patients with perennial nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1995;95(5 pt 2):1117-1122. 2059.
 500. Kim KT, Kerwin E, Landwehr L, Bernstein JA, Bruner D, Harris D, et al. Use of 0.06% ipratropium bromide nasal spray in children aged 2 to 5 years with rhinorrhea due to a common cold or allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005;94(1):73-79.
 501. Hox V, Lourijsen E, Jordens A, Aasbjerg K, Agache I, Alobid I, et al. Benefits and harm of systemic steroids for short- and long-term use in rhinitis and rhinosinusitis: an EAACI position paper. *Clin Transl Allergy.* 2020;10:1.
 502. Abdullah B, Latiff AHA, Manuel AM, Jamli FM, Singh HSD, Ismail IH, et al. Pharmacological Management of Allergic Rhinitis: A Consensus Statement from the Malaysian Society of Allergy and Immunology. *J Asthma.* 15:983-1003.
 503. Borum P, Grønborg H, Mygind N. Seasonal allergic rhinitis and depot injection of a corticosteroid. Evaluation of the efficacy of medication early and late in the season based on detailed symptom recording. *Allergy.* 1987;42(1):26-32.
 504. Brooks CD, Karl KJ, Francom SF. Oral methylprednisolone acetate (Medrol Tablets) for seasonal rhinitis: examination of dose and symptom response. *J Clin Pharmacol.* 1993;33(9):816-22.
 505. Laursen LC, Faurschou P, Pals H, Svendsen UG, Weeke B. Intramuscular betamethasone dipropionate vs. oral prednisolone in hay fever patients. *Allergy.* 1987;42(3):168-72.
 506. Skróder C, Hellkvist L, Dahl Å, Westin U, Björner L, Karlsson A, et al. Limited beneficial effects of systemic steroids when added to standard of care treatment of seasonal allergic rhinitis. *Sci Rep.* 2023;13(1):19649.
 507. Chong Neto HJ, Rosário CS, Rosário NA. Intranasal corticosteroids. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2010;33:51-7.
 508. Klimek L, Berger WE, Bousquet J, Smith P, Sole D, Scadding G, et al. MP-AzeFlu in Moderate-to-Severe Allergic Rhinitis: A Literature Review. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182:1026-1035.
 509. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;129(5):1282-9.
 510. Price D, Shah S, Bhatia S, Bachert C, Berger W, Bousquet J, et al. A new therapy (MP29-02) is effective for the long-term treatment of chronic rhinitis. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2013; 23(7):495-503.
 511. Bousquet J, Meltzer E, Couroux P, Koltun A, Kopietz F, Munzel U, et al. Onset of Action of the Fixed Combination Intranasal Azelastine-Fluticasone Propionate in an Allergen Exposure Chamber. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6:1726-32.
 512. Klimek L, Bachert C, Stjarne P, Dollner R, Larsen P, Haahr P, et al. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control in real life: a pan-European study. *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37(5): 376-86.
 513. Hampel F, Pedinoff A, Jacobs R, Caracta C, Tantry S. Olopatadine-mometasone combination nasal spray: Evaluation of efficacy and safety in patients with seasonal allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:261-72.
 514. Segall N, Prenner B, Lumry W, Caracta C, Tantry S. Long-term safety and efficacy of olopatadinemometasone combination nasal spray in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40:301-10.
 515. Andrews C, Mohar D, Salhi Y, Tantry S. Efficacy and safety of twice-daily and once-daily olopatadinemometasone combination nasal spray for seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124:171-8.
 516. Lejeune M, Lefebvre PP, Delvenne P, El-Shazly AE. Nasal sodium cromoglycate (Lomusol) modulates the early phase reaction of mild to moderate persistent allergic rhinitis in patients mono-sensitized to house dust mite: A preliminary study. *Int Immunopharmacol.* 2015;26(1):272-6.
 517. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol.* 2006;31:360-367.
 518. Rodrigo GJ, Yanez A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:779-786.
 519. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs.* 2007;67:887-901.
 520. Seresirikachorn K, Mullol J, Limitlaohaphan K, Asvapoositkul V, Snidvongs K. Leukotriene receptor antagonist addition to intranasal steroid: systematic review and meta-analysis. *Rhinology.* 2021;59(1):2-9.
 521. Wei C. The efficacy and safety of H1-antihistamine versus Montelukast for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *Biomed Pharmacother.* 2016; 83:989-997.
 522. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2005;114:941-56.
 523. Paljarvi T, Forton J, Luciano S, Herttua K, Fazel S. Analysis of Neuropsychiatric Diagnoses After Montelukast Initiation. *JAMA Netw Open.* 2022;5(5):e2213643.



524. Gupta V, Matreja PS. Efficacy of montelukast and levocetirizine as treatment for allergic rhinitis. *J Allergy Ther.* 2010;1:103.
525. Xu Y, Zhang J, Wang J. The Efficacy and Safety of Selective H1-Antihistamine versus Leukotriene Receptor Antagonist for Seasonal Allergic Rhinitis: A Meta-Analysis. *PLoS One.* 2014; 9(11):e112815.
526. Chitsuthipakorn W, Hoang MP, Kanjanawasee D, Seresirikachorn K, Snidvongs K. Combined medical therapy in the treatment of allergic rhinitis: Systematic review and meta-analyses. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2022;12(12):1480-1502.
527. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet.* 1911;177(4580):1572-3.
528. Cox L, Li JT, Nelson H, Lockey R. Allergen immunotherapy: a practice parameter second update. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;120(3):S25-S85.
529. 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-S55.
530. Alvaro-Lozano M, Akdis CA, Akdis M, Cherry Alviani C, Angier E, Arasi S, et al. EAACI allergen immunotherapy user's guide. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020;31(Suppl 2):1-101.
531. Roberts G, Pfaar O, Akdis CA, Ansotegui IJ, Durham SR, van Wijk RG, et al. EAACI Guidelines on allergen immunotherapy: allergic rhinoconjunctivitis. *Allergy.* 2018;73:765-798.
532. Brozek JL, Bousquet J, Agache J, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines—2016 revision. *J Allergy Clin Immunol.* 2017;140:950-8.
533. Aarestrup FM, Taketomi EA, Santos Galvão CE, Gagete E, Arruda MNAC, Alves GB, et al. Good clinical practice recommendations in allergen immunotherapy: Position paper of the Brazilian Association of Allergy and Immunology - ASBAI. *World Allergy Organ J.* 2022 Sep 24;15(10):100697.
534. Aarestrup FM, Lira GVAG, Taketomi EA, Gagete E, Rosário Filho NA, Rizzo MC, et al. Brazilian guidelines for allergen immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis. *Rev Assoc Med Bras.* 2023;69(5):e2023D695.
535. Zuberbier T, Bachert C, Bousquet PJ, Passalacqua G, Walter Canonica G, Merk H, et al. GA² LEN/EAACI pocket guide for allergen-specific immunotherapy for allergic rhinitis and asthma. *Allergy.* 2010;65(12):1525-30.
536. Nelson HS. Current and future challenges of subcutaneous and sublingual allergy immunotherapy for allergists in the United States. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(3):278-80.
537. Agache I, Lau S, Akdis CA, Smolinska S, Bonini M, Cavkaytar O, et al. EAACI Guidelines on Allergen Immunotherapy: house dust mite-driven allergic asthma. *Allergy.* 2019;74(5):855-873.
538. Conselho Federal de Medicina (CFM). Resolução CFM n. 2.215, 27 de setembro de 2018. Estabelece as normas mínimas para a utilização de extratos alergênicos para fins diagnósticos e terapêuticos nas doenças alérgicas. *Diário Oficial da União.* Brasília, p. 231, 3 de dezembro de 2018. Disponível em: www.sbai.org.br/imageBank/resolucao-CFM-2215-2018.pdf Acesso em 30/03/2024.
539. Canonica GW, Cox L, Pawankar R, Baena-Cagnani CE, Blaiss M, Sergio Bonini S, et al. Sublingual immunotherapy: World Allergy Organization position paper 2013 update. *World Allergy Organ J.* 2014;7(1):6.
540. Karakoc-Aydiner E, Eifan AO, Baris S, Gunay E, Akturk H, Akkoc T, et al. Long-term effect of sublingual and subcutaneous immunotherapy in dust mite-allergic children with asthma/rhinitis: A 3-year prospective randomized controlled trial. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(5):334-342.
541. Bozek A, Cudak A, Canonica GW. Long-term efficacy of injected allergen immunotherapy for treatment of grass pollen allergy in elderly patients with allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2020;41(4):271-277.
542. Wandalsen GF, Aarestrup FM, Solé D. Is allergen immunotherapy a model of personalized treatment in pediatric respiratory allergy? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2024;24(2):88-93.
543. Celebi Sözen Z, Mungan D, Cevhertas L, Ogulur I, Akdis M, Akdis C. Tolerance mechanisms in allergen immunotherapy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2020;20(6):591-601.
544. Xian M, Feng M, Dong Y, Wei N, Su Q, Li J. Changes in CD4+CD25+FoxP3+ Regulatory T Cells and Serum Cytokines in Sublingual and Subcutaneous Immunotherapy in Allergic Rhinitis with or without Asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2019;181(1):71-80.
545. Shamji MH, Layhadi JA, Sharif H, Penagos M, Durham SR. Immunological responses and biomarkers for allergen-specific immunotherapy against inhaled allergens. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):1769-1778.
546. Larenas-Linnemann D. Allergen immunotherapy: an update on protocols of administration. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(6):556-567.
547. Nelson H. SCIT: Standard Schedules, Administration Techniques, Adverse Reactions, and Monitoring. UpToDate; 2021. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/scit-standard-schedules-administration-techniques-adverse-reactions-and-monitoring> Acesso em 20/04/2024.
548. Incorvaia C, Al-Ahmad M, Ansotegui IJ, Arasi S, Bachert C, Bos C, et al. Personalized medicine for allergy treatment: allergen immunotherapy still a unique and unmatched model. *Allergy.* 2021;76(4):1041-1052.
549. Incorvaia C, Ridolo E, Bagnasco D, Scurati S, Canonica GW. Personalized medicine and allergen immunotherapy: the beginning of a new era? *Clin Mol Allergy.* 2021;19(1):10.
550. Masuyama K, Okamoto Y, Okamiya K, Azuma R, Fujinami T, Riis B, et al. Efficacy and safety of SQ



- house dust mite sublingual immunotherapy-tablet in Japanese children. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol.* 2018;73(12):2352-2363.
551. Ledford DK, Lockey RF. Asthma and comorbidities. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:78-86.
 552. Tomassen P, Vandeplas G, Van Zele T, Cardell LO, Arebro J, Olze H, et al. Inflammatory endotypes of chronic rhinosinusitis based on cluster analysis of biomarkers. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137:1449-1456.
 553. Naclerio R, Baroody F, Bachert C, Bleier B, Borish L, Brittain E, et al. Clinical Research Needs for the Management of Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyps in the New Era of Biologics: A National Institute of Allergy and Infectious Diseases Workshop. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8:1532-49.
 554. Eschenbacher W, Straesser M, Knoedler A, Li R, Borish L. Biologics for the Treatment of Allergic Rhinitis, Chronic Rhinosinusitis, and Nasal Polyposis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2020;40(4):539-547.
 555. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgecock S, Fowler-Taylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):160-7.
 556. Stokes JR, Casale TB. The use of anti-IgE therapy beyond allergic asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015;3(2):162-6.
 557. Qiu X, Wang HT. Safety and efficacy of omalizumab for the treatment of allergic rhinitis: Meta-analysis of randomized clinical trials. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi.* 2016;30(9):694-698.
 558. Bayar Muluk N, Bafaqeeh SA, Cingi C. Anti-IgE treatment in allergic rhinitis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2019;127:109674.
 559. Cavaliere C, Begvarfaj E, Incorvaia C, Sposato B, Brunori M, Ciofalo A et al. Long-term omalizumab efficacy in allergic rhinitis. *Immunol Lett.* 2020;227:81-87.
 560. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy.* 2009, 64(1):81-84.
 561. Tsabouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani EE. Omalizumab for the treatment of inadequately controlled allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2014;2(3):332-4.
 562. Yu C, Wang K, Cui X, Lu L, Dong J, Wang M, et al. Clinical Efficacy and Safety of Omalizumab in the Treatment of Allergic Rhinitis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Am J Rhinol Allergy.* 2019;1945892419884774.
 563. Weinstein SF, Katial R, Jayawardena S, Pirozzi G, Staudinger H, Eckert L, et al. Efficacy and safety of dupilumab in perennial allergic rhinitis and comorbid asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;142:171-7.
 564. Corren J, Saini SS, Gagnon R, Moss MH, Sussman G, Jacobs J et al. Short-term subcutaneous allergy immunotherapy and dupilumab are well tolerated in allergic rhinitis: A Randomized Trial. *J Asthma Allergy.* 2021;14:1045-1063.
 565. Corren J, Ambrose CS, Salapa K, Roseti SL, Griffiths JM, Parnes JR, et al. Efficacy of Tezepelumab in Patients with Severe, Uncontrolled Asthma and Perennial Allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(12):4334-4342.
 566. Corren J, Larson D, Altman MC, Segnitz RM, Avila PC, Greenberger PA, et al. Immune Tolerance Network ITN057AD CATNIP Study Team. Effects of combination treatment with tezepelumab and allergen immunotherapy on nasal responses to allergen: A randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol.* 2023;151(1):192-201.
 567. Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, Kornmann O, Beeh KM, Kappeler D, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase. *N Engl J Med.* 2015;372:1987-95.
 568. He H, Guttman-Yassky E. JAK inhibitors for atopic dermatitis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2019;20:181-92.
 569. De Greve G, Hellings PW, FokkensWJ, Pugin B, Steelant B, Seys SF. Endotype-driven treatment in chronic upper airway diseases. *Clin Transl Allergy.* 2017;7:22.
 570. Licari A, Castagnoli R, De Filippo M, Foiadelli T, Tosca MA, Marseglia GL, et al. Current and emerging biologic therapies for allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis. *Exp Opin Biol Ther.* 2020; 20: 609-619.
 571. Ma KW. Acupuncture: its place in the history of Chinese medicine. *Acupunct Med.* 2000;18:88-99.
 572. Kaptchuk TJ. Acupuncture: theory, efficacy, and practice. *Ann Intern Med.* 2002; 136(5):374-383.
 573. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;152 (1suppl):S1-43.
 574. Cheng L, Chen J, Fu Q, HE S, Li H, Liu Z, et al. Chinese Society of Allergy Guidelines for diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2018;10(4):300-353.
 575. Petti FB, Liguori A, Ippoliti F. Study on cytokines IL-2, IL-6, IL-10 in patients of chronic allergic rhinitis treated with acupuncture. *J Tradit Chin Med.* 2002;22(2):104-11.
 576. Feng S, Han M, Fan Y, Yang G, Liao Z, Liao W, et al. Acupuncture for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Am J Rhinol Allergy.* 2015;29(1):57-62.
 577. McDonald JL, Smith PK, Smith CA, Changli Xue C, Golianu B, Cripps AW. Effect of acupuncture on house dust mite specific IgE, substance P, and symptoms in persistent allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(6):497-505.



578. Yin Z, Geng G, Xu G, Zhao L, Liang F. Acupuncture methods for allergic rhinitis: a systematic review and Bayesian meta-analysis of randomized controlled trials. *Chin Med*. 2020 Oct 12;15:109.
579. He M, Qin W, Qin Z, Zhao C. Acupuncture for allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2022; 27(1):58.
580. Chen S, Guo SN, Marmorì F, Wang J, Bai P, Zhang JJ, et al. Clinical Practice Guideline for allergic rhinitis treatment with acupuncture. *Chin J Integr Med*. 2021;27(2):83-90.
581. Du SH, Guo W, Yang C, Chen S, Guo SN, Du S, et al. Filiform needle acupuncture for allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis. *J Integr Med*. 2022;20(6):497-513.
582. Yuan T, Xiong J, Wang X, Yang J, Jiang Y, Zhou X, et al. The Effectiveness and Safety of Thunder Fire Moxibustion for Treating Allergic Rhinitis: A PRISMA Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2020; Sep 19:2020:6760436.
583. Zhang X, Lan F, Zhang Y, Zhan L. Chinese Herbal Medicine to Treat Allergic Rhinitis: Evidence from a Meta-Analysis. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2018;10(1):34-42.
584. Chen Y, Wang J, Wu L, Zhang Y, Chen H, Zhang Z. Efficacy of Chinese herbal medicine on nasal itching in children with allergic rhinitis; a systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol*. 2023;14:1240917.
585. Rahim NA, Jantan I, Said MM, Jalil J, Razak AFA, Husain K. Anti-Allergic Rhinitis Effects of Medicinal Plants and Their Bioactive Metabolites via Suppression of the Immune System: A Mechanistic Review. *Front Pharmacol*. 2021;13:12:660083.
586. Demoly P, Bousquet P, Mesbah K, Bousquet J, Devillier P. Visual analogue scale in patients treated for allergic rhinitis: an observational prospective study in primary care. *Clin Exp Allergy*. 2013;43:881-8.
587. Bousquet J, Schunemann H, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica G, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;70:1372-92.
588. Caimmi D, Baiz N, Tanno L, Demoly P, Arnavielhe S, Murray R, et al. Validation of the MASK-rhinitis visual analogue scale on smartphone screens to assess allergic rhinitis control. *Clin Exp Allergy*. 2017;47:1526-33.
589. Meltzer E, Schatz M, Nathan R, Garriss C, Stanford R, Kosinski M. Reliability, validity, and responsiveness of the Rhinitis Control Assessment Test in patients with rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:379-86.
590. Fernandes P, Matsumoto F, Solé D, Wandalsen G. Translation into Portuguese and validation of the Rhinitis Control Assessment Test (RCAT) questionnaire. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82:674-9.
591. Fonseca J, Nogueira-Silva L, Morais-Almeida M, Azevedo L, Sá-Sousa A, Branco-Ferreira M, et al. Validation of a questionnaire (CARAT10) to assess rhinitis and asthma in patients with asthma. *Allergy*. 2010;65:1042-8.
592. Vieira R, Sousa-Pinto B, Cardoso-Fernandes A, Jácome C, Portela D, Amaral R, et al. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test: A systematic review of measurement properties and COSMIN analysis. *Clin Transl Allergy*. 2022;12(9):e12194.
593. Linhares D, da Fonseca J, Borrego L, Matos A, Pereira A, Sá-Sousa A, et al. Validation of control of allergic rhinitis and asthma test for children (CARATkids) - a prospective multicenter study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2014;25:173-9.
594. Amaral R, Carneiro A, Wandalsen G, Fonseca J, Solé D. Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test for Children (CARATkids): validation in Brazil and cutoff values. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2017;118:551-6.
595. Sousa-Pinto B, Schünemann H, Sá-Sousa A, Vieira R, Amaral R, Anto J, et al. Comparison of rhinitis treatments using MASK-air data and considering the minimal important difference. *Allergy*. 2022;77:3002-14.
596. Taborda-Barata L, Ventura M, Blain H, Brussino L, Kvedariene V, Larenas-Linneman D, et al. MASKair real-world data in respiratory allergy in old-age adults. *Clin Transl Allergy*. 2023;13:e12216.
597. Bousquet J, Sousa-Pinto B, Anto J, Amaral R, Brussino L, Canonica G, et al. Identification by cluster analysis of patients with asthma and nasal symptoms using the MASK-air mHealth app. *Pulmonology*. 2023;29:292-305.
598. Boulay ME, Boulet LP. The Rhinitis Control Scoring System: Development and validation. *Am J Rhinol Allergy*. 2016;30(1):54-9.
599. Demoly P, Jankowski R, Chassany O, Bessah Y, Allaert FA. Validation of a self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2011;41(6):860-8.
600. Wang Y, Chen H, Zhu R, Liu G, Huang N, Li W, et al. Allergic Rhinitis Control Test questionnaire-driven stepwise strategy to improve allergic rhinitis control: prospective study. *Allergy*. 2016;71(11):1612-9.
601. Doyle WJ, Gentile DA, Skoner DP. Viral and bacterial rhinitis. *Clin Allergy Immunol*. 2007;19:177-95.
602. Smith A, Kardos P, Pfaar O, Randerath W, Estrada Riobobos G, Braido F, et al. The treatment of mild upper respiratory tract infections - a position paper with recommendations for best practice. *Drugs Context*. 2023;12:2023-4-2.
603. Centers for Disease Control and Prevention. Similarities and differences between Flu and COVID-19. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Immunization and Respiratory Diseases (NCIRD). Disponível em: <https://www.cdc.gov/flu/symptoms/flu-vs-covid19.htm> Acessado em março, 2024.



604. Kandola A, Weiss K. New coronavirus vs. flu. Disponível em: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/coronavirus-vs-flu> Acessado em março, 2024.
605. Lessler J, Reich NG, Brookmeyer R, Perl TM, Nelson KE, Cummings DA. Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis.* 2009;9(5):291-300.
606. Hendley JO. Epidemiology, pathogenesis, and treatment of the common cold. *Semin Pediatr Infect Dis.* 1998;9(1):50-55.
607. Smith AP. Twenty-five years of research on the behavioural malaise associated with influenza and the common cold. *Psychoneuroendocrinology.* 2013;38(6):744-751.
608. Almand EA, Moore MD, Jaykus LA. Virus-Bacteria Interactions: An Emerging Topic in Human Infection. *Viruses.* 2017;9(3):58.
609. Barnett R. Influenza. *Lancet.* 2019;393(10170):396.
610. Kenealy T, Arroll B. Antibiotics for the common cold and acute purulent rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jun 4;2013(6):CD000247.
611. Soler ZM, Schlosser RJ. The role of fungi in diseases of the nose and sinuses. *Am J Rhinol Allergy.* 2012;26(5):351-8.
612. Green BJ, Sercombe JK, Tovey ER. Fungal fragments and undocumented conidia function as new aeroallergen sources. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(5):1043-8.
613. Kim ST, Choi JH, Jeon HG, Cha HE, Hwang YJ, Chung YS. Comparison between polymerase chain reaction and fungal culture for the detection of fungi in patients with chronic sinusitis and normal controls. *Acta Otolaryngol.* 2005;125(1):72-5.
614. Thahim K, Jawaaid MA, Marfani MS. Presentation and management of allergic fungal sinusitis. *J Coll Physicians Pak.* 2007;17:23-27.
615. Ferguson BJ, Barnes L, Bernstein JM, Brown D, Clark 3rd CE, Cook PR, et al. Geographic variation in allergic fungal rhinosinusitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:441-449.
616. Chakrabarti A, Denning DW, Ferguson BJ, Ponikau J, Buzina W, Kita H, et al. Fungal rhinosinusitis: A categorization and definitional schema addressing current controversies. *Laryngoscope.* 119:1809-1818, 2009.
617. Mabry RL, and Mabry CS. Allergic fungal sinusitis: The role of immunotherapy. *Otolaryngol Clin North Am.* 2000;33:433-440.
618. De Corso E, Baroni S, Battista M, Romanello M, Penitente R, Di Nardo W, et al. Nasal fluid release of eotaxin-3 and eotaxin-2 in persistent sinonasal eosinophilic inflammation. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2014;4(8):617-624.
619. De Corso E, Baroni S, Lucidi D, Battista M, Romanello M, Autilio C, et al. Nasal lavage levels of granulocytemacrophage colony-stimulating factor and chronic nasal hypereosinophilia. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2015;5(6):557-562.
620. Perić A, Sotirović J, Špadijer-Mirković C, Matković-Jožin S, Perić AV, Vojvodić D. Nonselective chemokine levels in nasal secretions of patients with perennial nonallergic and allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2016;6(4):392-397.
621. Becker S, Rasp J, Eder K, Berghaus A, Kramer MF, Groger M. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2016;273(6):1469-1475.
622. Eckrich J, Hinkel J, Fischl A, Herrmann E, Holtappels G, Bachert C, et al. Nasal IgE in subjects with allergic and non-allergic rhinitis. *World Allergy Organ J.* 2020;13(6):100129.
623. Zhang M, Yan B, Wang Y, Wang C, Zhang L. Charcot-Leyden crystal protein in nasal secretions of patients with nonallergic rhinitis with eosinophilia syndrome. *Int Arch Allergy Immunol.* 2020;181(11):888-896.
624. Mello Junior JF, Mion O, Andrade NA, Anselmo-Lima WT, Stamm AEC, Almeida WLC, et al. Brazilian Academy of Rhinology position paper on topical intranasal therapy. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2013;79(3):391-400.
625. Webb DR, Meltzer EO, Finn AF, Jr., Rickard KA, Pepsin PJ, Westlund R, et al. Intranasal fluticasone propionate is effective for perennial nonallergic rhinitis with or without eosinophilia. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(4):385-390.
626. Mion OG, Mello JF, Dutra DL, Andrade NA, Almeida WL, Anselmo-Lima WT, et al. Position statement of the Brazilian Academy of Rhinology on the use of antihistamines, antileukotrienes, and oral corticosteroids in the treatment of inflammatory sinonasal diseases. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2017;83:215-27.
627. Agnihotri NT, McGrath KG. Allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2019;40(6):376-379.
628. Ahmed WS, Geethakumari AM, Biswas KH. Phosphodiesterase 5 (PDE5): structure-function regulation and therapeutic applications of inhibitors. *Biomed Pharmacother.* 2021;134:111128.
629. Graf PM. Rhinitis medicamentosa. *Clin Allergy Immunol.* 2007;19:295-304.
630. Kawabata M, Ohori J, Kurono Y. Effects of benzalkonium chloride on histamine H1 receptor mRNA expression in nasal epithelial cells. *Auris Nasus Larynx.* 2016;43(6):685-688.
631. Tas A, Yagiz R, Yalcin O, Uzun C, Huseyinova G, Adali MK, et al. Use of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of rhinitis medicamentosa: an experimental study. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;132(4):608-612.
632. Fowler J, Chin CJ, Massoud E. Rhinitis medicamentosa: a nationwide survey of Canadian otolaryngologists. *J Otolaryngol Head Neck Surg.* 2019;48(1):70.



633. Kaliner MA, Baraniuk JN, Benninger M, Bernstein JA, Lieberman P, Meltzer EO, et al. Consensus definition of nonallergic rhinopathy, previously referred to as vasomotor rhinitis, nonallergic rhinitis, and/or idiopathic rhinitis. *World Allergy Organ J*. 2009;2(6):119-120.
634. Schyllert C, Ronmark E, Andersson M, Hedlund U, Lundbäck B, Hedman L, et al. Occupational exposure to chemicals drives the increased risk of asthma and rhinitis observed for exposure to vapours, gas, dust and fumes: a cross-sectional population-based study. *Occup Environ Med*. 2016;73(10):663-669.
635. Georgalas C, Jovancevic L. Gustatory rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;20(1):9-14.
636. Seki N, Shirasaki H, Kikuchi M, Sakamoto T, Watanabe N, Himi T. Expression and localization of TRPV1 in human nasal mucosa. *Rhinology*. 2006;44(2):128-134.
637. Lomholt FK, Nielsen SF, Nordestgaard BG. High alcohol consumption causes high IgE levels but not high risk of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(5):1404-1413.e13.
638. Varandas C, Valente C, Martins-dos-Santos G, Sangalho I, Marques M L, Rama T A, et al. Rinite não alérgica. *Rev Port Imunoalergol*. 2022; 30(4):299-309.
639. Caparroz FA, Gregorio LL, Bongiovanni G, Izu SC, Kosugi EM. Rhinitis and pregnancy: Literature review. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2016;82(1):105-11.
640. Banks TA, Gada SM. Atrophic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 2013;34(2):185-7.
641. Ribeiro JC, Romão JMF. Rinite Atrófica: Revisão da literatura. Dissertação (mestrado). Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra. 2012.
642. Sindhura KMD, Shaik A, Ramana V. Prospective evaluation of chronic rhinosinusitis with reference to anatomical variation. *Int J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;6(2):326-329.
643. Campo P, Rondón C, Gould HJ, Barrionuevo E, Gevaert P, Blanca M. Local IgE in non-allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(5):872-81.
644. Rondón C, Fernández J, López S, Campo P, Doña I, Torres MJ, et al. Nasal inflammatory mediators and specific IgE production after nasal challenge with grass pollen in local allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(5):1005-12.
645. López S, Rondón 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.
646. Rondón C, Campo P, Togias A, Fokkens WJ, Durham SR, Powe DG, et al. Local allergic rhinitis: Concept, pathophysiology, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;129(6):1460-7.
647. Rondón C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, Plaza C, Bogas G, Galindo P, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: The results of a 10-year follow-up study. *Allergy*. 2018;73(2):470-8.
648. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2016;36(2):321-32.
649. Rondón C, Campo P, Galindo L, Blanca-López N, Cassinello MS, Rodríguez-Bada JL, et al. Prevalence and clinical relevance of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2012;67(10):1282-8.
650. Rondón 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.
651. Matsumoto FY, Tranquillini Gonçalves TR, Solé D, Falbo Wandalsen G. Local allergic rhinitis in children: A systematic review. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2022;50(2):40-7.
652. Manole F, Muluk NB, Oğuz O, Ulusoy S, Scadding GK, Prokopakis E, et al. Local allergic rhinitis - a narrative review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2024;28(3):1077-88.
653. Poddighe D, Gelardi M, Licari A, Giudice MM del, Marseglia GL. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol*. 2016;6(4):200.
654. Rondón C, Campo P, Salas M, Aranda A, Molina A, González M, et al. Efficacy and safety of *D. pteronyssinus* immunotherapy in local allergic rhinitis: A double-blind placebo-controlled clinical trial. *Allergy*. 2016;71(7):1057-61.
655. Rondón C, Campo P, Zambonino MA, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Melendez L, et al. Follow-up study in local allergic rhinitis shows a consistent entity not evolving to systemic allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133(4):1026-31.
656. Eguiluz-Gracia I, Testera-Montes A, Rondon C. Medical algorithm: Diagnosis and treatment of local allergic rhinitis. *Allergy*. 2021;76(9):2927-30.
657. Rotiroti G, Roberts G, Scadding GK. Rhinitis in children: common clinical presentations and differential diagnoses. *Pediatr Allergy Immunol*. 2015;26:103-10.
658. Gough H, Grabenhenrich L, Reich A, Eckers N, Nitsche O, Schramm D, et al. Allergic multimorbidity of asthma, rhinitis and eczema over 20 years in the German birth cohort MAS. *Pediatr Allergy Immunol*. (2015) 26:431-7.
659. Rondon C, Campo P, Eguiluz-Gracia I, et al. Local allergic rhinitis is an independent rhinitis phenotype: the results of a 10-year follow-up study. *Allergy*. 2018;73(2):470-478.
660. Fuiano N, Fusilli S, Passalacqua G, Incorvaia C. Allergen specific immunoglobulin E in the skin and nasal mucosa of symptomatic and asymptomatic children sensitized to aeroallergens. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20(5):425-30.



661. Campo P, Eguiluz-Gracia I, Bogas G, Salas M, Plaza Serón C, Pérez N et al. Local allergic rhinitis: implications for management. *Clin Exp Allergy*. 2019;49(1):6-16.
662. Baptist AP, Nyenhuis S. Rhinitis in elderly. *Immunol Allergy North Am*. 2016;36:343-357.
663. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Galán I, NavasAcien A, Lin SY. Allergic Sensitization, Rhinitis and Tobacco Smoke Exposure in US Adults. *PLoS One*. 2015; 10: e0131957.
664. Schioler L, Ruth M, Jögi R, Gislason T, Storaas T, Janson C, et al. Nocturnal GERD - a risk factor for rhinitis/ rhinosinusitis: the RHINE study. *Allergy*. 2015; 70: 697- 702.
665. Catalan-Serra P, Soler X. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events in elderly patients. *Expert Rev Respir Med*. 2022; 6:197-210.
666. Bozek A. Pharmacological management of allergic rhinitis in the elderly. *Drugs Aging*. 2017;34(1):21-28.
667. Gupta KK, Anori S. Medical management of Rhinitis in pregnancy - *Auris Nasus Larynx*. 2022;49(6):905-911.
668. Ngo E, Spigset O, Lupattelli A, Panchaud A, Annaert P, Allegaert K, et al. Antihistamine use during breastfeeding with focus on breast milk transfer and safety in humans: A systematic literature review - *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2022;130(1):171-181.
669. Kurowski M, Jurczyk H, Krysztofiak H, Kowalski ML. Exercise-induced respiratory symptoms and allergy in elite athletes: Allergy and Asthma in Polish Olympic Athletes (A2POLO project within GA2LEN initiative. *Clin Respir J*. 2016;10:231-238.
670. Surda P, Walker A, Putala M, Siarnik P. Prevalence of rhinitis in athletes: Systematic review. *Internat J Otolaryngol*. 2017;2017:8098426.
671. Steelant B, Hox V, Hellings PW, Bullens DM, Seys FS. Exercise and sinonasal disease. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38:259-269.
672. Surda P, Walker A, Limpens J, Fokkens W, Putala M. Nasal changes associated with exercise in athletes: systematic review. *J Laryngol Otol*. 2018;132:191-197.
673. Russel SM, Gosman RE, Gonzalez K, Wright J. Insights into exercise-induced rhinitis based on nasal aerodynamics induced by airway morphology. *Respir Physiol Neurobiol*. 2024;319:104171.
674. Escalona T, Okamura R. Nasal injuries and issues in athletes. *Curr Sports Med Rep*. 2024; 23:7-15.
675. The 2023 Prohibited List: International Standard. Disponível em https://www.wada-ama.org/sites/default/files/2022-09/2023list_en_final_9_september_2022.pdf. Acesso em março de 2024.
676. Park DY, Lee YJ, Kim DK, Kim SW, Yang HJ, Kim DH. KAAACI Allergic Rhinitis Guidelines: Part 2. Update in Non-pharmacological Management. *Allergy Asthma Immunol Res*. 2023;15(2):145-159.
677. Hellings PW, Scadding G, Bachert C, Bjermer L, Canonica GW, Cardell LO. EUFOREA treatment algorithm for allergic rhinitis. *Rhinology*. 2020;58(6):618-622.
678. Gillman GS, Staltari GV, Chang Y-F, Mattos JL. A Prospective Study of Outcomes of Septoplasty with Turbinate Reductions in Patients with Allergic Rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2019;160(6):1118-1123.
679. Alessandri-Bonetti M, Costantino A, Cottone G, Carbonaro R, Cardone F, Amendola F, et al. Efficacy of Septoplasty in Patients with Nasal Obstruction: A Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope*. 2023;133(12): 3237-3246.
680. Zhang K, Pipaliya RM, Miglani A, Nguyen SA, Schlosser RJ. Systematic Review of Surgical Interventions for Inferior Turbinate Hypertrophy. *Am J Rhinol Allergy*. 2023;37(1):110-122.
681. Roithmann R. Inferior turbinectomy: What is the best technique? *Braz J Otorhinolaryngol*. 2018;84(2):133-134.
682. Gordienko IM, Gubar OS, Sulik R, Kunakh T, Zlatskiy I, Zlatska A. Empty nose syndrome pathogenesis and cell-based biotechnology products as a new option for treatment. *World J Stem Cells*. 2021;13(9):1293-1306.
683. Hsieh B-H, Kuo Y-C, Yong S-B, Tien H-C, Hsu C-C, Hsu C-L, et al. Efficacy of Adjuvant Sublingual Immunotherapy After Septomeatoplasty. *Laryngoscope*. 2024 disponível em: doi.org/10.1002/lary.31347
684. Fox MG, Cass LM, Sykes KJ, Cummings EI, Fassas SN, Nallani R, et al. Factors affecting adherence to intranasal treatment for allergic rhinitis: A qualitative study. *Laryngoscope Investig Otolaryngol*. 2023;8(1):40-45.
685. Bender, BG. Motivating Adherence Patient Adherence to Allergic Rhinitis Treatments. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2015;15:10.
686. Arnet I, Kooij MJ, Messerli M, Hersberger KE, Heerdink ER, Bouvy M. Proposal of Standardization to Assess Adherence with Medication Records: Methodology Matters. *Ann Pharmacother*. 2016;50(5):360-8.
687. Gehrt F, Xu Q, Baiardini I, Canonica GW, Pfaar O. Adherence in allergen immunotherapy: Current situation and future implications. *Allergol Select*. 2022;6:276-284.
688. Lemberg ML, Berk T, Shah-Hosseini K, Kasche EM, Mösges R. Sublingual versus subcutaneous immunotherapy: patient adherence at a large German allergy center. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:63-70.
689. Liu W, Zeng Q, He C, Chen R, Tang Y, Yan S, et al. Compliance, efficacy, and safety of subcutaneous and sublingual immunotherapy in children with allergic rhinitis. *Pediatr Allergy Immunol*. 2021;32(1):86-91.
690. Borg M, L Anders, Ole H. Compliance in subcutaneous and sublingual allergen immunotherapy: A nationwide study. *Respir Med*. 2020;170:106039.





www.aborlccf.org.br

