

ABORL-CCF

IV CONSENSO BRASILEIRO SOBRE RINITES 2017

Realização



ASBAI
Associação Brasileira de
Alergia e Imunologia



SOCIEDADE BRASILEIRA
DE PEDIATRIA





IV CONSENSO BRASILEIRO SOBRE RINITES 2017

Coordenadores

Eulália Sakano
Dirceu Solé

Participantes:

Álvaro A. Cruz
Antonio Carlos Pastorino
Dirceu Solé
Edwin Tamashiro
Emanuel Sarinho
Eulalia Sakano
Fabio Kuschnir
Fábio F. M. Castro
Fabrizio Romano
Gustavo F. Wandalsen
Herberto José Chong-Neto
João Ferreira de Mello Jr.
Luciana Rodrigues Silva
Maria Cândida Rizzo
Mônica Aidar Menon-Miyake
Nelson A. Rosário Filho
Norma de Paula Motta Rubini
Olavo Mion
Paulo Augusto Camargos
Renato Roithmann
Ricardo Neves Godinho
Shirley N. Pignatari
Tania Sih
Wilma T. Anselmo-Lima

Organização de Publicação:

Diretoria e Assessores - Gestão 2017

<http://www.aborlccf.org.br/secao.asp?s=3>

IV 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

Eulalia Sakano ^{a,*}	Maria Cândida Rizzo ^{k,***}
Emanuel S. Cavalcanti Sarinho ^{b,**}	Mônica A. M. Miyake ^{l,*}
Álvaro A Cruz ^{c,***}	Nelson A. Rosário Filho ^{i,***}
Antonio Carlos Pastorino ^{d,***}	Norma de Paula M. Rubini ^{m,***}
Edwin Tamashiro ^{e,*}	Olavo Mion ^{h,*}
Fábio Kuschnir ^{f,**}	Paulo Augusto Camargos ^{n,**}
Fábio F. Morato Castro ^{g,***}	Renato Roithmann ^{o,*}
Fabrizio Ricci Romano ^{h*}	Ricardo Neves Godinho ^{p,**}
Gustavo F. Wandalsen ^{b,**}	Shirley N Pignatari ^{q,*}
Herberto J. Chong-Neto ^{***}	Tania Sih ^{r,**}
João Ferreira de Mello Jr ^{h***}	Wilma T. Anselmo-Lima ^{e,*}
Luciana Rodrigues Silva ^{j,**}	Dirceu Solé ^{s***}

- a) Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP) Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Oftalmo/Otorrinolaringologia, Campinas, SP, Brasil
- b) Universidade Federal de Pernambuco (UFE), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Recife, PE, Brasil
- c) Universidade Federal da Bahia (UFBA), Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina, Divisão de Pneumologia, Salvador, BA, Brasil
- d) Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Instituto da Criança, SP, Brasil
- e) Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Departamento de Oftalmo / Otorrinolaringologia / Cirurgia de Cabeça e Pescoço, Ribeirão Preto, SP, Brasil
- f) Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ), Faculdade de Ciências Médicas, Departamento de Pediatria, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- g) Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina, Divisão de Imunologia Clínica e Alergia, São Paulo, SP, Brasil
- h) Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Disciplina de Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil
- i) Universidade Federal do Paraná (UFPR), Departamento de Pediatria, Curitiba, PR, Brasil
- j) Universidade Federal da Bahia (UFBA), Faculdade de Medicina, Departamento de Pediatria, Salvador, BA, Brasil
- k) Universidade da Cidade de São Paulo (UNICID), Faculdade de Medicina, São Paulo, SP, Brasil
- l) Hospital Sirio-Libanês - Núcleo de Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil
- m) Universidade do Rio de Janeiro (UNIRIO), Departamento de Medicina, Divisão de Alergia e Imunologia, Rio de Janeiro, RJ, Brasil
- n) Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Departamento de Pediatria, Divisão de Pneumologia, Belo Horizonte, MG, Brasil
- o) Universidade Luterana do Brasil (ULBRA), Departamento de Otorrinolaringologia, Canoas, RS, Brasil
- p - Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais (PUC-MG), Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde - PUC-MG, Belo Horizonte, MG, Brasil
- q) Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, Departamento de Otorrinolaringologia, São Paulo, SP, Brasil
- r) Universidade de São Paulo (USP), Faculdade de Medicina, Departamento de Medicina Legal, Ética Médica e Medicina Social e do Trabalho, São Paulo, SP, Brasil
- s) Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina, Departamento de Pediatria, Divisão de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, São Paulo, SP, Brasil

* Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cervico-Facial

** Sociedade Brasileira de Pediatria

*** Associação Brasileira de Alergia e Imunologia

Esse documento pode ser referido como:

Sakano E, Sarinho ESC, Cruz AA, Patorino AC, Tamashiro E, Kuschnir FC, Castro FFM, Romano FRR, Wandalsen GF, Chong-Neto HJ, Mello Jr JF, Silva LR, Rizzo MC, Miyake MM, Rosário Filho NA, Rubini NPM, Mion O, Camargos PA, Roithmann R, Godinho RN, Pignatari SN, Sih T, Anselmo-Lima WT, Solé D. IV Consenso Brasileiro sobre Rinites - 2017. Documento conjunto da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria. Disponível em
ENDEREÇO DO LINK

1. DESENVOLVIMENTO DE DIRETRIZES PARA O TRATAMENTO DA RINITE ALÉRGICA

Diretrizes para o tratamento da rinite alérgica (RA) desenvolvidas nos últimos 20 anos qualificaram melhor o cuidado para com os pacientes portadores desta. Um *workshop de experts* realizado pela Organização Mundial de Saúde (OMS) em dezembro de 1999, deu origem a uma iniciativa designada “Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma” (ARIA), cujo relatório inicial baseado em evidências teve quase 3.000 referências e foi publicado em 2001¹. Uma atualização do relatório ARIA foi publicada em 2008, baseado em novas evidências². Este novo relatório resultou de um processo contínuo de revisão da literatura sobre aspectos anteriormente não cobertos, como por exemplo: Medicina Complementar e Alternativa, esportes, atualização sobre as relações entre rinite e asma, prevenção e tratamento.

No entanto, é necessária informação transparente sobre as diretrizes para facilitar a sua compreensão e aceitação. O Guia ARIA foi a primeira diretriz para doença respiratória crônica a adotar a classificação do Sistema de Gradação da Recomendação, da Avaliação, do Desenvolvimento e da Avaliação (GRADE), uma metodologia avançada que tem sido adotada pela OMS. Uma nova revisão ARIA foi publicada em 2010³, dez anos após a publicação do primeiro relatório do *workshop* ARIA-OMS. A Iniciativa ARIA tem sido muito bem sucedida na disseminação de informações e evidências, bem como na formulação de classificação de gravidade e proposta de sistematização do tratamento. Mas, isso não é bastante para orientar novas práticas, especialmente quando elas demandam a participação de médicos de família, pediatras e outros profissionais de saúde. É preciso desenvolver algoritmos que indiquem com precisão o que deve e pode ser feito diante de um caso específico em sua região. Uma publicação recente de *experts* da Iniciativa ARIA, propõe um algoritmo de tomada de decisão na prática clínica para o controle da RA em adolescentes e adultos⁴.

Acumularam-se novas evidências desde a última revisão das recomendações da Iniciativa ARIA publicadas em 2010. Objetivando atualizar as diretrizes da ARIA, o conselho de especialistas da ARIA identificou novas questões clínicas que necessitavam atualização. Foram realizadas revisões sistemáticas de evidências de efeitos sobre a saúde, valores e preferências dos pacientes, e custos de opções de intervenção (até junho de 2016). Foi utilizada mais uma vez a metodologia GRADE com a elaboração de uma matriz de evidência - decisão para apresentar recomendações. A revisão de 2016 das diretrizes da ARIA fornece recomendações atualizadas sobre o tratamento farmacológico da rinite alérgica, abordando especificamente as vantagens relativas do uso de H₁-anti-histamínicos orais, H₁-anti-histamínicos tópicos nasais, corticosteróides tópicos nasais e antagonistas de receptores de leucotrienos isoladamente ou em combinação. O relatório ARIA 2016 oferece recomendações específicas a opções de tratamento, a justificativa para a sua escolha e discute considerações específicas que os médicos e pacientes podem ter interesse de conhecer ao tomar a decisão sobre a estratégia mais apropriada para o controle da RA em cada indivíduo⁵.

A atualização da Diretriz Brasileira para o Controle das Rinites Crônicas de 2017 incorpora e adapta para a realidade brasileira as informações relevantes publicadas em todos os

documentos da Iniciativa ARIA, tal como foi feito nas versões anteriores do documento brasileiro^{6,7}, elaborado sempre por representantes da Associação Brasileira de Alergia e Imunologia, Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial e Sociedade Brasileira de Pediatria.

2. ANATOMIA E FISILOGIA NASAL

O nariz é o segmento mais anterior do trato respiratório superior, juntamente com os seios paranasais. Anatomicamente, pode ser dividido em nariz externo e cavidade nasal. Suas estruturas recebem a constante impação do ar ambiente e de patógenos e assim, o conhecimento detalhado da forma e função do nariz e dos seios paranasais é fundamental para o diagnóstico, prognóstico e tratamento das rinites.⁸

2.1. Nariz externo

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

A porção cartilaginosa do nariz externo é constituída por dois pares de cartilagens e por pequenas cartilagens acessórias. As cartilagens alares maiores e menores estão conectadas à cartilagem do septo em cada lado do plano sagital mediano.^{8,9}

Este arranjo determina a abertura da via aérea através do átrio ou vestibulo nasal, que é recoberto por pele e apresenta pelos ou vibrissas que servem como primeira barreira de filtração do ar inspirado. A região delimitada entre o septo cartilaginoso e as cartilagens alares maiores é chamada de válvula nasal, cuja área é responsável por cerca de 50% da resistência respiratória, gerando diferentes gradientes de pressão entre as vias aéreas e o ambiente e garantindo fluxo ventilatório adequado com baixíssimo gasto de energia. O ângulo e a área valvular nasal podem ser modificados pela ação dos músculos extrínsecos do nariz.^{8,9}

A acurada avaliação das válvulas nasais, tanto nos seus aspectos anatômicos como nos fluxos ventilatórios das vias aéreas superiores e inferiores, é da maior importância na avaliação dos quadros obstrutivos nasais.

2.2. Cavidade nasal

A cavidade nasal tem uma base inferior larga (assoalho) e uma base superior estreita (teto), além de uma parede medial (septo) e uma parede lateral (orbital). Está subdividida pelo septo nasal em cavidades nasais direita e esquerda.⁸

A coana é a abertura posterior da cavidade nasal. Em formato oval, tem bordas ósseas formadas superior e lateralmente pelo esfenoide, medialmente pelo vômer, que forma a parte posterior do septo nasal e inferiormente pelo palato mole.

O limite posterior da coana é a rinofaringe, onde a continuidade da mucosa e a contiguidade de estruturas como os óstios tubáreos e tonsila faríngea explicam sintomas auriculares, infecciosos e obstrutivos frequentemente concomitantes às rinites⁸.

2.2.1. Septo

O septo nasal ósseo é formado superior e posteriormente pela lâmina perpendicular do etmoide; ínfero-anteriormente, pelo vômer, completados anteriormente pela cartilagem do septo, cartilagem quadrangular e espinha anterior da maxila. Alterações do crescimento das estruturas septais podem acarretar desvios com comprometimento da fisiologia nasal, causando ou agravando o quadro clínico das rinossinusites, cefaléia rinogênica e SAOS (síndrome da apneia obstrutiva do sono).^{8,9}

O revestimento septal bilateral é feito por periósteo ou pericôndrio, submucosa e mucosa, sendo bastante rico em vasos e nervos, especialmente na região ântero-inferior (plexo de Kiesselbach; área de Little). A ruptura de vasos nesta área é a principal causa das epistaxes anteriores relacionadas a prurido ou atrito ao assoar o nariz nas diversas rinites.^{8,9}

2.2.2. Parede lateral

A parede nasal lateral apresenta inúmeras saliências e depressões, através da presença de três importantes estruturas conhecidas como conchas, turbinas ou cornetos nasais. Anatomicamente, a concha inferior é um osso próprio, enquanto a concha média e a concha superior fazem parte do osso etmoidal. Lateralmente às conchas encontramos os respectivos meatos: superior, médio e inferior.

As conchas inferiores são as mais importantes na fisiologia nasal já que apresentam rica rede vascular submucosa que permite aumento ou diminuição de seu volume em decorrência de estímulos do sistema simpático-parassimpático. Este mecanismo ajuda a regular o fluxo respiratório, facilitando o condicionamento, filtração, umidificação e aquecimento do ar inspirado, que será levado aos alvéolos pulmonares.⁸ Desequilíbrios neste sistema podem causar quadros obstrutivos nasais, como observado comumente nas rinites.

No terço anterior do meato inferior encontra-se a abertura do ducto nasolacrimal. No meato médio, estão localizadas as aberturas dos óstios dos seios frontal, maxilar e etmoide anterior, no meato superior, do etmoide posterior e no recesso esfenoidal, entre a concha superior e a parte mais posterior do septo nasal, a abertura do óstio do seio esfenoidal.⁸

2.2.3. Área olfatória

No teto da cavidade nasal, nas porções superiores do septo e da parede lateral situa-se uma mucosa especializada, chamada olfatória. Ela contém ramos terminais do nervo olfatório, que passam através da lâmina crivosa do etmoide, para alcançar o bulbo olfatório.^{8,9}

Os impulsos nervosos são enviados ao córtex cerebral provenientes do bulbo olfatório e com conexões no tálamo inter-relacionadas com os estímulos gustativos. Alterações do olfato e do paladar podem estar relacionadas com deformidades nasosseptais, polipose nasal e congestão nasal crônica decorrente de rinites alérgicas e não-alérgicas.⁸

2.3. Vasculatura e inervação

A mucosa nasal é rica em estruturas vasculares e nervosas. O suprimento sanguíneo provém do sistema da artéria carótida externa pela artéria maxilar, palatina maior, labial superior e angular e da artéria carótida interna, pela artéria oftálmica.

A artéria maxilar (previamente denominada artéria maxilar interna), se continua como artéria esfenopalatina ao adentrar a cavidade nasal pelo forame esfenopalatino e se divide em artéria nasal lateral posterior (concha média, concha inferior) e nasosseptal (parte posterior do septo). A artéria palatina maior e a labial superior irrigam principalmente a região mais inferior da cavidade nasal e septo.

A artéria oftálmica emite dois ramos, que são as artérias etmoidal anterior e posterior, que atingem o nariz pelo teto dos ossos etmoidais irrigando a parte superior da parede lateral e do septo nasal, se anastomosando com o sistema da carótida externa na parte mais anterior do septo nasal.⁸

Na intimidade das conchas médias e inferiores formam-se lagos venosos chamados plexos cavernosos, que são capazes de modificar a forma e o volume das conchas periodicamente, predominando unilateralmente. Este fenômeno é conhecido como ciclo nasal. Tais modificações no volume sanguíneo da mucosa nasal podem ser determinadas por estímulos extrínsecos ou intrínsecos, como: neurogênicos, alérgicos, físicos, químicos, inflamatórios e psicogênicos. A irrigação da pirâmide nasal é feita a partir das artérias faciais, infra-orbitárias e supra-orbitárias.^{8,9}

A drenagem linfática é feita principalmente para as regiões retrofaríngea e sub digástrica. O nariz é innervado pelos ramos oftálmicos e maxilares do nervo trigêmeo. Em relação ao SNA, existe predomínio parassimpático. Fibras simpáticas, parassimpáticas e sensoriais são responsáveis pelas respostas aos estímulos da mucosa nasal via receptores adrenérgicos, colinérgicos e peptidérgicos. As fibras simpáticas têm origem na cadeia ganglionar simpática espinhal e as parassimpáticas no núcleo salivar superior.⁸

2.4. Mucosa nasal e barreira mucociliar

A mucosa nasal é revestida predominantemente por epitélio colunar ciliado pseudoestratificado. Existem áreas de epitélio pavimentoso por metaplasia escamosa, especialmente onde há embate da corrente aérea, como a cabeça da concha inferior. Na porção mais superior e posterior do septo nasal, e nas porções superiores das conchas média e superior encontramos o neuroepitélio olfatório. Na mucosa e submucosa, encontramos células basais, colunares, além de diferentes tipos de células inflamatórias, como linfócitos T e B, mastócitos, monócitos, neutrófilos, basófilos e eosinófilos.¹⁰

O revestimento mucoso nasal é rico em células ciliadas cobertas por uma fina camada de muco, constituído por 95% de água, glicoproteínas (sialomucina, fucomucina e sulfomucina), enzimas (lisozima, lactoferrina), imunoglobulinas (Ig) A, IgG, IgM, IgE, restos celulares e apresenta pH ligeiramente ácido. Este epitélio é rico em células caliciformes e glândulas seromucosas.

Células caliciformes 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”.¹⁰

O transporte mucociliar no aparelho respiratório ocorre graças às propriedades reológicas do muco (isto é, sua viscoelasticidade), ao batimento ciliar em ondas metacrônicas e ao acoplamento entre os cílios e o muco. Essas características dependem da integridade do epitélio ciliado e da lâmina própria. O batimento ciliar ocorre sempre no sentido dos óstios de drenagem naturais dos seios paranasais e em seguida em direção à rinofaringe. Tem a finalidade de transportar o muco fazendo com que sejam eliminadas as partículas insolúveis provenientes do meio externo a ele adsorvidas na fase gel.¹⁰

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

A depuração do transporte mucociliar é de fundamental importância na fisiopatologia das rinites. Alterações da motilidade ciliar podem ser causadas por vários fatores, entre eles a discinesia ciliar, destruição ciliar transitória ou permanente, infecções agudas e crônicas, processos inflamatórios, desidratação grave, medicação tóxica ou sistêmica e fibrose cística.¹⁰

2.4.1. Ultraestrutura

Entre os elementos de ultraestrutura, destacam-se as ligações intercelulares. São elas as zônulas de adesão, desmossomos, hemidesmossomos, junção gap e junções firmes. Estas últimas, também conhecidas como *tight junctions* ou zônulas de oclusão, são ligações celulares que desempenham papel semi permeabilizante no espaço paracelular epitelial, como numa cerca ou barreira, separando os compartimentos intra e extracelular. Isto mantém a integridade e controla as trocas entre estes ambientes. A manutenção desta “fronteira” é essencial para a proteção do organismo contra agentes nocivos.¹⁰

As junções firmes são formadas por proteínas, dentre elas ocludinas e claudinas, passíveis da ação proteolítica de alérgenos como Der p 1 e diversos polens^{10,11}. Em pacientes alérgicos, as junções firmes se tornam mais frouxas nas conexões entre células caliciformes e entre célula caliciforme - célula ciliada. Assim, permitem às células dendríticas alcançar os antígenos e propiciam o extravazamento do líquido intracelular. Este processo também pode ocorrer nos processos inflamatórios, infecciosos¹², na exposição a substâncias tóxicas e em condições de hiperosmolaridade^{10,11}. Este mecanismo é passível de regulação por drogas em pesquisa .

2.5. Vias aéreas e desenvolvimento orofacial

O crescimento nasalar é direcionado inferiormente, à custa do rebaixamento do palato e aumento da altura da nasofaringe. A respiração oral por si só não é responsável pelo alongamento da face, influi também o espaço aéreo da naso e orofaringe.

3. RINITES

3.1. Definição

Rinite é a inflamação e ou disfunção da mucosa de revestimento nasal, e é caracterizada por alguns dos sintomas nasais: obstrução nasal, rinorréia anterior e posterior, espirros, prurido nasal e hiposmia. Geralmente ocorrem durante dois ou mais dias consecutivos por mais de uma hora na maioria dos dias¹³.

3.2. Classificação

Depende dos critérios empregados (dados clínicos, frequência e intensidade dos sintomas, citologia nasal, fatores etiológicos, fenótipos [clínica, padrão temporal, gravidade, duração, controle, resposta aos tratamentos, e presença de comorbidades])¹⁴.

Em documento recente, a Academia Europeia de Alergia e Imunologia propôs a classificação das rinites crônicas baseando-se no principal agente etiológico. É constituída por 4 subgrupos, a saber: 1) rinites infecciosas (agudas, auto-limitadas, causadas por vírus, e menos frequentemente por bactérias); 2) rinite alérgica (forma mais comum, induzida por inalação de alérgeno em indivíduos sensibilizados); 3) rinite não alérgica não infecciosa (grupo heterogêneo, pacientes sem sinais de infecção e sem sinais sistêmicos de inflamação alérgica, exemplos: rinite induzida por drogas, rinite do idoso, rinite hormonal, rinite da gestação, rinite ocupacional não alérgica, rinite gustatória, e rinite idiopática); e 4) rinite mista (expressão significativa em pacientes com rinite crônica, com mais de um agente etiológico, conhecido ou não)¹⁵.

Outro conceito recente é o do endotipo que visa identificar os mecanismos subjacentes envolvidos na gênese da doença e assim, permitir tratamento direcionado e mais preciso para cada paciente^{14,15}. Estes endotipos são complexos e secundários a processos celulares (eosinófilos, neutrófilos e mediadores inflamatórios deles decorrentes), moleculares (IgE sérica total e específica, citocinas e quimocinas inflamatórias) além de danos estruturais da mucosa de revestimento nasal^{14,15}. Assim, identificam-se quatro endotipos de rinite: a) com resposta imunológica tipo 2; b) com resposta imunológica tipo 1; c) rinite neurogênica; d) disfunção epitelial¹⁴. Espera-se que a rinite melhor caracterizada receba um tratamento individualizado, mais preciso e com maiores chances de êxito.

Para uma maior precisão médica, a classificação em endotipos pode levar a uma maior predição sobre o sucesso do tratamento, maior prevenção da doença e participação do paciente no tratamento. Segundo o conhecimento atual sobre rinite, os endotipos da doença são complexos, e o entendimento dos processos celulares e moleculares para que o endotipo determine um fenotipo ainda precisam de maior entendimento, como moduladores de expressão endotípica, como ambiente, microbioma e anatomia nasal¹⁵.

Na prática clínica, esforços podem ser realizados para melhor caracterizar o endotipo dos pacientes com rinite, medindo a IgE específica e total, os eosinófilos nasais e sanguíneos e a contagem de neutrófilos, além de várias citocinas e mediadores¹⁵.

Outros biomarcadores são usados em pesquisa e nos permitem identificar 4 endotipos de rinite: rinite com resposta imune Tipo 2; rinite com resposta imune Tipo 1; rinite neurogênica e por disfunção epitelial (Figura 1)

A rinite com resposta imune tipo 2 é caracterizada por resposta alérgica imediata com presença de IgE específica, influxo de eosinófilos, basófilos e linfócitos T à mucosa nasal e sintomas nasais agudos (Figura 1).

A rinite com resposta imune tipo 1 decorre de resposta imunológica tipo 1 relacionada à IL-7 que leva ao influxo de neutrófilos e linfócitos T CD41 produtores de IFN- γ , normalmente como pano de fundo para uma rinite infecciosa (Figura 1).

A rinite neurogênica é caracterizada por expressão aumentada de canais receptores potenciais transcientes nos nervos trigeminais e concentrações elevadas de substância P, neurocininas e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (CGRP) e está ligada à rinite gustativa, rinite do idoso e a rinite idiopática com hiperreatividade nasal (Figura 1). A substância P e o CGRP são libertados até 3 minutos após a provocação nasal em que a substância P provoca obstrução nasal e aumento da permeabilidade vascular.¹⁶

A disfunção epitelial pode ser decorrente de inflamação primária ou secundária devido a resposta imunológica tipo 1 ou tipo 2. Pode ser dividida basicamente na via da disfunção ciliar (primária ou secundária) ou na via da barreira disfuncional, com expressão reduzida da zônula ocludens1 e ocludina-1, facilitando a migração subepitelial de moléculas exógenas imuno-estimulatórias (Figura 1).

Muitos outros tipos de fenotipos de rinite, como a relacionada a fármacos, a senil, a hormonal, são pouco ou pobremente caracterizado. Isto se deve à falta de dados sobre biomarcadores e desconhecimento dos mecanismos celulares envolvidos.

Os marcadores de endotipos devem idealmente ser complementados por avaliação da função nasal, como a permeabilidade e fluxo nasal, para confirmar a obstrução nasal e provocação nasal com ar frio (para determinação da hiperreatividade nasal). Assim como a medição do óxido nítrico (para medir a inflamação nasal) e provocação nasal com o alérgeno para confirmar a relevância dos alérgenos, e a avaliação do olfato em pacientes que relatam a redução da capacidade olfativa.

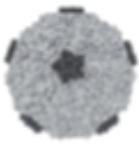
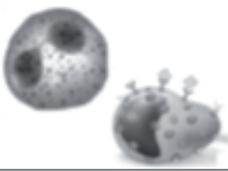
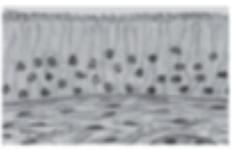
Fenotipos				
Intensidade / Duração / Padrão de Sensibilização / Comorbidades				
IVAS	Alérgico		RI com HRN Rinite do idoso Rinite gustativa	
		Congestão Rinorreia Hiposmia Espirro Prurido HRN		
Sintomas				
Neutrófilos IFN- γ IL-17 TNF	Eosinófilo Mastócito ILC2 IgE específica IL-4, IL-5, IL-13		SP NK Canais TRP	TSLP IL-33 Barreira / cílio Disfunção Remodelamento
				
Não Tipo 2	Tipo 2		Neurogênico	Epitélio
Endotipos				

Figura 1 Fenotipos e endotipos da rinite - adaptado de Muraro et al-Practall⁹

Legenda: IFN- γ - interferon-gama; IL - interleucina; TNF - fator de necrose tumoral; ILC2 células linfoides inatas do grupo 2; SP - substância P; NK - neurocinica; Canais TRP - receptor de potencial transitório; TSLP - citocina linfopoetina do estroma tímico; HRN - hiperreatividade nasal; IVAS infecção de vias aéreas superiores.

4. RINITE ALÉRGICA

4.1. Epidemiologia da rinite alérgica no Brasil

Os estudos populacionais que avaliaram a prevalência de rinite alérgica no Brasil e empregaram o protocolo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) são limitados a escolares e adolescentes. O emprego de instrumento único e padronizado permitiu obter-se dados iniciais sobre a prevalência de rinite, entre crianças e adolescentes brasileiros, assim como avaliar o seu crescimento ou não com o passar dos anos. Iniciado em 1996, o ISAAC documentou ser a prevalência de sintomas nasais no último ano sem estar resfriado (rinite atual) 26,6% entre crianças de 6-7 anos e 34,2% entre os adolescentes (13-14 anos) e a de rinoconjuntivite (rinite alérgica) 12,8% e 18,0%, respectivamente¹⁷. Em reavaliações subsequentes, empregando-se o mesmo método e avaliando-se adolescentes de localidades distintas, documentou-se variação nas taxas observadas com tendência geral de elevação para os dois sintomas avaliados^{18,19} (Tabela 3).

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 avaliados²⁰. Por outro lado, em coorte de nascimento, as taxas de prevalência de rinite crônica e de rinoconjuntivite entre as crianças avaliadas aos 6 anos de idade foram 36,9% e 23,5%²¹, respectivamente e semelhantes aos dados obtidos pelo ISAAC no Brasil (Tabela 1).

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

Estudos apontam ser a frequência de quadros persistentes de rinite responsáveis por até 20% de todas as formas de rinite alérgica. Em Curitiba, a prevalência observada de rinite alérgica entre adultos foi 47%, predominando os ácaros do pó domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*) como os principais agentes etiológicos da rinite alérgica, à semelhança do observado na população brasileira. Na região sul, a sensibilização aos polens de gramíneas, sobretudo *Lolium multiflorum*, é significativa^{22,23}.

4.2. Quadro clínico

O diagnóstico de rinite alérgica inclui a história clínica, antecedentes pessoais e familiares de atopia, exame físico e exames complementares. O diagnóstico é basicamente clínico, com a presença de sintomas cardinais: espirros em salva, prurido nasal intenso, coriza clara e abundante e obstrução nasal e da identificação do possível alérgeno desencadeante pelo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata ou IgE específica²⁴.

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

A rinite alérgica em geral acompanha-se de prurido ocular e de lacrimejamento, podendo ocorrer também prurido no conduto auditivo externo, palato e faringe. Em alguns pacientes os sintomas predominantes podem ser

Tabela 1 Prevalência de respostas afirmativas e porcentagem de variação anual (%var/ano) das questões sobre sintomas cutâneos do questionário escrito do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) em adolescentes de centros nacionais que participaram da fase 3 (2003) e nove anos após¹⁹.

Cidade	N		Sintomas nasais último ano			Rinoconjuntivite		
	2003	2012	2003	2012	%var/ano	2003	2012	%var/ano
Belém	1.773	3.708	47,4 ^a	44,2	44,2	28,5	27,9	-0,07
Recife	2.865	1.149	35,8 ^a	26,3	26,3	14,5	24,5 ^a	1,37
Maceió	2.745	3.628	26,4	38,8 ^a	38,8 ^a	13,8	19,2 ^a	0,60
Aracaju	3.041	3.009	25,6	29,9 ^a	29,9 ^a	17,4 ^a	15,4	-0,22
Belo Horizonte	3.088	2.642	26,1	34,1 ^a	34,1 ^a	14,5	18,3 ^a	0,42
São Paulo	3.161	2.433	27,4	49,9 ^a	49,9 ^a	12,2	24,5 ^a	1,37
Curitiba	3.628	3.530	39,2 ^a	31,6	31,6	17,2	18,8	0,18
Total	20.301	20.099	31,8	37,2 ^a	37,2 ^a	16,2	16,2	0,49

Sintomas nasais último ano - possível rinite atual; rinoconjuntivite - rinite alérgica; %var/ano = porcentagem de variação por ano.

a - Quiquadrado - significativamente maior - p<0,001

os oculares, como prurido ocular, hiperemia conjuntival, lacrimejamento, fotofobia e dor local.

A obstrução nasal é queixa frequente, podendo ser intermitente ou persistente, bilateral ou unilateral, alternando com o ciclo nasal e mais acentuada à noite. A congestão nasal grave pode interferir com a aeração e com a drenagem dos seios paranasais e da tuba auditiva, resultando em cefaleia ou otalgia, com queixas de diminuição da acuidade auditiva. Respiração oral, roncos, voz anasalada e alterações no olfato também podem ocorrer.

Astenia, irritabilidade, diminuição da concentração, anorexia, náuseas e desconforto abdominal podem ocorrer. A tosse pode estar presente.

Os sintomas da rinite alérgica podem ocorrer em qualquer idade, iniciando-se geralmente na infância. A intensidade e a frequência dos sintomas, assim como a sua evolução e fatores desencadeantes e/ou agravantes (tabagismo ativo/passivo, natação), medicamentos em uso, presença de comorbidades (sinusites e otites de repetição) e outras doenças alérgicas (asma, conjuntivite alérgica e eczema atópico) devem fazer parte da anamnese.

Características faciais típicas estão presentes em grande número de pacientes com rinite alérgica, tais como: olheiras, dupla linha de Dennie-Morgan e prega nasal horizontal (causada pelo frequente hábito de coçar a narina com movimento para cima). O exame das cavidades nasais é essencial, mostrando uma mucosa nasal geralmente pálida, edemaciada e com abundante secreção clara ou mucoide. Em casos crônicos observa-se hipertrofia importante de conchas inferiores.²⁵

4.3. Fatores desencadeantes

A ocorrência dos sintomas de rinite alérgica pode ser sazonal ou perene. Os sintomas sazonais estão relacionados principalmente à sensibilização e à exposição a polens, presentes em países de clima temperado e também no sul

do Brasil, onde a polinização se faz presente. Quando o indivíduo sensibilizado é submetido à exposição alérgica de modo continuado, como o que acontece com os alérgenos da poeira doméstica, os sintomas ocorrerão ao longo de todo o ano, de modo perene. Além desta classificação, com abrangência global, a rinite alérgica pode ser classificada como intermitente ou persistente, de acordo com o número de dias na semana, e mesmo no ano, em que o indivíduo apresenta sintomas¹.

A rinite alérgica pode ser desencadeada ou agravada principalmente pela exposição a aeroalérgenos, que são elementos proteicos solúveis de baixo peso molecular, que podem facilmente se tornar dispersos no ar e penetrarem no epitélio respiratório. Os alérgenos de maior relevância clínica são os oriundos de ácaros da poeira, de baratas, de fungos e de outras fontes alérgicas em especial dentro dos domicílios (ex. pelos, saliva e urina de animais domésticos; restos de insetos; alimentos) (Quadro 1).

Além dos aeroalérgenos, atuam como desencadeantes de sintomas da rinite as mudanças bruscas de clima, a inalação de irritantes inespecíficos (ex: odores fortes, gás de cozinha, fumaça de cigarro, poluentes atmosféricos e ocupacionais), a inalação de ar frio e seco, além da ingestão de anti-inflamatórios não hormonais, em indivíduos predispostos (Quadro 1).

4.3.1. Aeroalérgenos

Os ácaros da poeira domiciliar têm mais de 20 componentes alérgicos identificados, contudo a fonte mais importante de aeroalérgenos deles liberados são as partículas fecais, cobertas por proteases resultantes de resíduos de degradação da lisina. Os três ácaros mais comuns e identificados como sensibilizantes em estudos brasileiros são: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*.

Quadro 1 Fatores desencadeantes de alergias respiratórias.

Aeroalérgenos	
Ácaros pó domiciliar	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> , <i>Dermatophagoides farinae</i> , <i>Blomia tropicalis</i>
Baratas	<i>Blatella germanica</i> , <i>Periplaneta americana</i>
Fungos	<i>Aspergillus sp</i> , <i>Cladosporium sp</i> , <i>Alternaria sp</i> , <i>Penicillium notatum</i> .
Animais de pelo	gato, cão, coelho, cavalo e roedores (<i>hamster</i> , guinea pig, furão doméstico, camundongos)
Pólens	gramíneas - <i>Lolium multiflorum</i> (azevém), <i>Phleum pratense</i>
Ocupacionais	trigo, poeira de madeira, detergentes, látex.
Poluentes	
Intradomiciliares	fumaça de cigarro, material particulado (PM 10) e dióxido de nitrogênio (NO ₂) derivados da combustão do gás de cozinha ou fogão à lenha.
Extra-domiciliares	ozônio, NOx e dióxido de enxofre.
Irritantes	
	Odores fortes, perfumes, ar condicionado, produtos de limpeza

Extraído de: Rubini NPM, Wandalsen GF, Rizzo MCV, Aun MV, Chong Neto HJ, Sole D. Guia Prático sobre Controle Ambiental para Pacientes com Rinite Alérgica. Arq Alergia Imunol 2017;1(1):7-22.

Os alérgenos de *Dermatophagoides (Dp)* dos grupos 1 e 2 são considerados alérgenos principais e provenientes principalmente das partículas fecais e da epiderme, respectivamente. Outro alérgeno bem conhecido, embora clinicamente menos significativo é o *Der p 10*, que pertence ao grupo das tropomiosinas. Por serem proteínas de fibras estriadas, estes alérgenos também são encontrados em baratas e em camarão, com grande interesse clínico em relação a possível reação cruzada entre tais elementos²⁶. O *Der p 23*, descrito em 2013, faz parte do revestimento intestinal do *Dp*, sendo liberado também em suas partículas fecais. Apresenta grande potencial de sensibilização alérgica em indivíduos predispostos (27). Outros alérgenos de *Dp* com alta frequência de ligação à IgE de pacientes alérgicos são o *Der p 5*, o *Der p 15*, o *Der p 18*, o *Der p 21* e outros alérgenos dos grupos 4 e 7²⁶⁻²⁹.

Os fungos são alérgenos importantes que se proliferam principalmente em ambientes úmidos. Plantas no interior do domicílio podem funcionar como reservatório de fungos. Os principais fungos incriminados em quadros alérgicos respiratórios são *Cladosporium sp*, *Aspergillus sp*, *Alternaria sp* e *Penicillium notatum*.

As baratas, continuamente, desprendem proteínas oriundas da renovação e decomposição corporal, provenientes da saliva, de secreções e de material fecal, que podem compor a poeira domiciliar. As espécies mais comuns no Brasil são a *Blattella germanica* e a *Periplaneta americana*.

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

Os alérgenos ocupacionais estão potencialmente presentes na poeira do trigo, do trabalho em madeira e de produtos detergentes. A alergia ao látex em trabalhadores da área de saúde também pode se manifestar por sintomas de rinite. Nos casos de exposição ocupacional, os sintomas estão presentes especialmente nos dias de trabalho, ocorrendo melhora clínica nos feriados e nos finais de semana.

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

4.3.2. Irritantes da mucosa respiratória

O contato com os irritantes mais importantes no desencadeamento de sintomas, em pacientes com rinite alérgica, acontece pela exposição ao fumo e aos inúmeros poluentes intra e extradomiciliares.

O fumo é o maior agressor e o principal poluente inalável, agredindo diretamente o epitélio nasal. Pode, portanto, desencadear e agravar a rinite alérgica. A inalação da fumaça do cigarro pode alterar o batimento muco ciliar e induzir inflamação nasal eosinofílica não alérgica em crianças, que são fumantes passivos.

Além do fumo, outros poluentes intradomiciliares também devem ser citados. Os pacientes alérgicos são usualmente hipersensíveis a irritantes não específicos como perfumes, desodorantes, produtos químicos oleosos usados na limpeza doméstica, odores fortes, além do gás de cozinha.

A poluição ambiental cada vez mais apresenta evidências epidemiológicas de atuar como fator precipitante e agravante de rinite alérgica. Há estudos mostrando a associação entre emissões industriais e veiculares com o aumento no risco de rinite alérgica. Entre os poluentes mais importantes para o risco de doenças alérgicas estão os óxidos de nitrogênio (NO_x), o dióxido sulfúrico (SO₂), o ozônio (O₃), além dos materiais particulados com diâmetros < 10 µm (PM₁₀).³⁰

Observa-se correlação positiva entre poluição de tráfego com NO₂ e de áreas industriais com ozônio, com rinite alérgica em crianças.

4.3.3. Outros fatores associados

Devido à inflamação crônica, todos os pacientes com rinite podem apresentar uma resposta exagerada a estímulos inespecíficos físicos ou químicos. As mudanças bruscas de temperatura podem induzir sintomas nasais em pacientes com rinite alérgica, pelo estímulo de fibras C (não adrenérgico e não colinérgico) e do sistema nervoso parassimpático.

Os anti-inflamatórios não hormonais (AINH), dentre os quais destaca-se o ácido acetilsalicílico, podem desencadear ou agravar a rinite alérgica e asma, especialmente em adultos. A alergia alimentar raramente induz sintomas de rinite de modo exclusivo, apesar dos sintomas nasais ocorrerem com frequência no contexto de reação anafilática desencadeada por alimentos.

4.4. Fisiopatologia

Na Figura 2 Mecanismos envolvidos na origem dos sintomas da rinite alérgica.

A rinite alérgica é a doença crônica mais prevalente, resultado de reação inflamatória de hipersensibilidade com participação de anticorpos IgE a alérgenos específicos decorrentes de sensibilização alérgica prévia. Inicia-se na infância e desde então se integra à asma na hipótese de vias aéreas unidas. Estudo transversal em lactentes de 12-15 meses de idade por meio de questionário padronizado demonstrou que 48,3% dos lactentes tinham pelo menos um episódio de sintomas nasais sem relação com resfriado (20). Sintomas e sensibilização alérgica iniciam antes de dois anos de idade. O diagnóstico médico de rinite em lactentes sibilantes foi registrado em consultas em 74% de casos e dos quais 36% já apresentavam testes cutâneos positivos a alérgenos, especialmente ácaros da poeira.³¹

Desequilíbrio entre imunidade inata e adaptativa, junto com fatores ambientais são críticos para o desenvolvimento da reação alérgica.³²

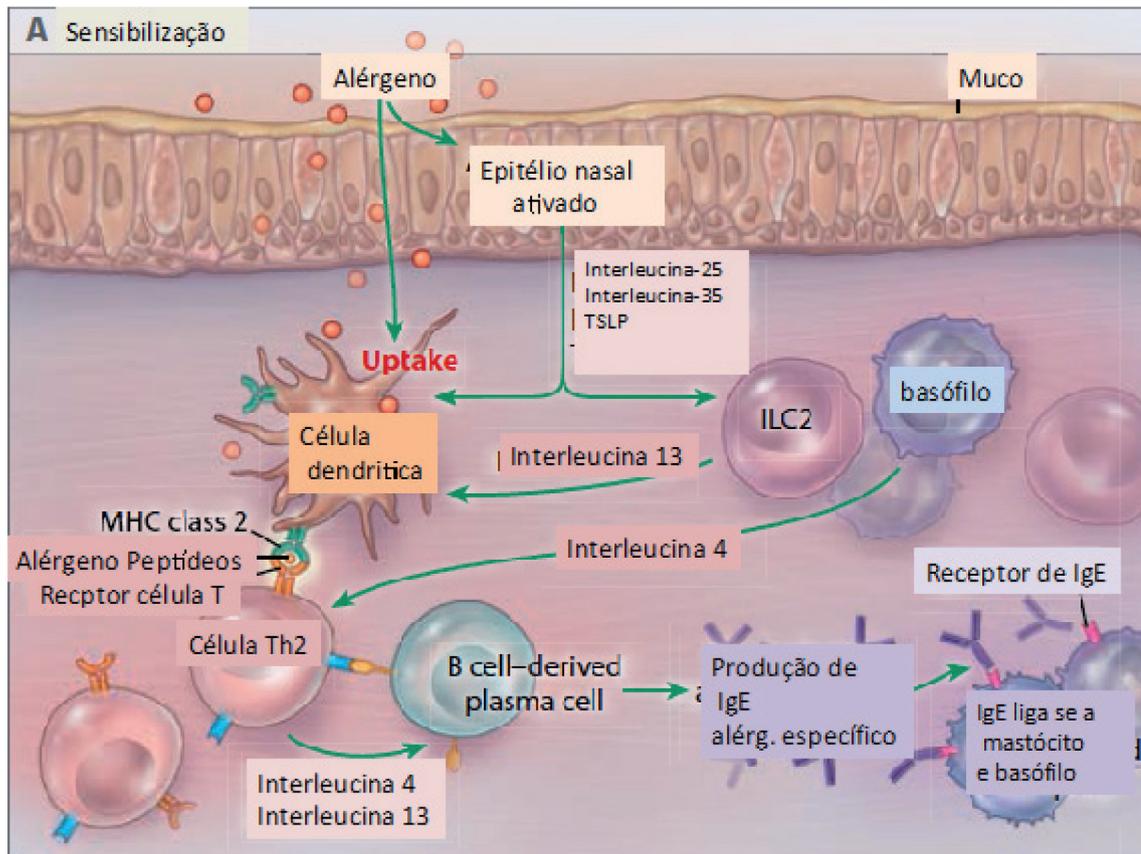


Figura 2 Mecanismos envolvidos na origem dos sintomas da rinite alérgica. Adaptado de: Wheatley LM, Togias A. Allergic Rhinitis. *N Engl J Med.* 2015;372(5):456-463

Evidências extrapoladas de estudos de epitélio brônquico em asma sugerem que células epiteliais ativadas/danificadas secretam citocinas como linfopoietina tímica estrômica (TSLP), IL-33, IL-17, IL-25 e outras citocinas e quimioquinas que afetam células linfoides inatas do grupo 2 (ILC2) e linfócitos do tipo 2 (Th2) diretamente ou via células apresentadoras de antígenos (APC) situadas intra-epitélio ou abaixo do epitélio nasal.³³⁻³⁵

Células ILC2 expressam CRTh2, CD127 (receptor de IL-7) e ST-2, o receptor para IL-33. Estes expressam preferencialmente citocinas Th2, particularmente IL-5 e IL-13 com o potencial de aumentar reação alérgica inflamatória local do tipo Th2.³²

Células T ativadas durante a reação alérgica proliferam e secretam IL-4, IL-5, IL-9 e IL-13. Estas citocinas promovem a secreção de anticorpos IgE estabelecendo o cenário para a reação imediata à reexposição ao alérgeno específico. À provocação nasal com alérgeno ocorre aumento de receptor da quimioquina CCR4 e de fatores transcricionais STAT6+ e GATA3+. Isto mostra que a desregulação de fatores de transcrição Th1 podem ser responsáveis pela resposta Th2 exagerada em rinite alérgica.³⁶ (Figura 2)

O epitélio e suas interações com as recém definidas ILC2 através das citocinas derivadas de células epiteliais TSLP e IL-33 são importantes no desenvolvimento e progressão da inflamação nasal.³⁷

4.5. Recursos diagnósticos

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

4.5.1. Diagnóstico etiológico

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

4.5.1.1. Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI)

Os TCHI por puntura com aeroalérgenos são os recursos mais utilizados no diagnóstico da alergia respiratória e evidenciam reações alérgicas mediadas por IgE. Têm alta sensibilidade e especificidade, comparáveis aos testes *in*

in vitro para determinação de IgE específica e com menor custo. A reatividade cutânea a alérgenos é menos intensa nos extremos da vida havendo maior chance de resultados falso-negativos em crianças menores e em idosos. Os testes devem ser executados preferencialmente com alérgenos padronizados em unidades bioequivalentes, escolhidos de acordo com a relevância clínica pela história, idade do paciente, profissão, ambiente, distribuição regional de alérgenos e sob a supervisão direta de médico devidamente capacitado para se evitar os falso-positivos e falso-negativos e potenciais reações sistêmicas. Os TCHI determinam a presença de sensibilização alérgica e servem para orientar medidas de higiene do ambiente e imunoterapia específica quando clinicamente relevantes. Cerca de 30% a 40% da população geral têm testes cutâneos positivos aos ácaros da poeira *Dermatophagoides* e somente uma proporção destes têm sintomas nasais. Os testes cutâneos têm alto valor preditivo negativo, portanto podem ser usados para excluir alergia como possível causa de sintomas nasais. A solicitação indiscriminada de testes com painéis de alérgenos geram resultados que confundem e podem levar ao afastamento inadequado de possíveis alérgenos. As contraindicações à sua utilização são a presença de eczema extenso ou dermatografismo, uso de anti-histamínicos orais, uso de corticosteroides tópicos por mais de 7 dias, entre outros.³⁸

4.5.1.2. Determinação de IgE sérica total e específica

A dosagem sérica da IgE total está relacionada a uma maior probabilidade de encontro de IgE específicas em indivíduos alérgicos, mas seu valor diagnóstico para alergia é limitado. Concentrações séricas elevadas de IgE total podem ser detectadas em diferentes doenças como: infecção pelo HIV, aspergilose pulmonar alérgica, sinusite fúngica alérgica, linfomas, tuberculose, parasitoses com ciclo pulmonar, entre outras. Alguns estudos mostraram que valores séricos mais elevados de IgE total apresentam especificidade próximo a 95%, mas com sensibilidade não ultrapassando 55% em asmáticos e 30% em pacientes com rinite. A dosagem de IgE total apresenta valor limitado para a triagem de doenças alérgicas, especialmente em crianças.³⁹

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

A positividade dos TCHI e a presença de IgE séricas específicas podem representar apenas sensibilização atópica e não devem ser valorizados na ausência de sintomas alérgicos. Do mesmo modo que os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata, a dosagem de IgE específica para aeroalérgenos em pacientes abaixo de 4 anos tem limitações em sua acurácia diagnóstica.³⁸

A determinação de IgE específica *in vitro* pode ser realizada por diversos métodos imune enzimáticos e mais recentemente por imunofluorométrico. A pesquisa de IgE específica, *in vitro*, para aeroalérgenos individualizados, quando realizada com antígenos padronizados e técnica adequada, apresenta características operacionais (sensibilidade e especificidade) semelhantes às dos TCHI: sensibilidade de 89% e especificidade de 91%. Todavia, são mais dispendiosos, requerem punção venosa, laboratório

especializado e maior tempo para obtenção do resultado. Os imunoenaios têm sensibilidade comparável aos testes cutâneos em identificar os pacientes com sintomas nasais após exposição natural ou experimental aos alérgenos.

Entre as vantagens para realização da dosagem de IgE sérica específica podemos incluir: a não interferência de medicações e das condições da pele, ausência de risco para reações alérgicas graves, possibilidade de maior número de alérgenos padronizados, melhor reprodutibilidade e sem interferência da técnica na realização do exame.⁴⁰

4.5.1.3. Diagnóstico por componentes moleculares alérgicos (Microarray)

Novos métodos diagnósticos baseados em componentes moleculares alérgicos, (Component resolved diagnostics - CRD,) para detecção de IgE específica utilizando sistema de *microarray* (ex: *Immuno Solid phase Allergen* - ISAC) já fazem parte da realidade do especialista para a prática clínica^{41,42}.

No Brasil, está disponível o ImmunoCap-ISAC® (ThermoFisher Scientific, Uppsala, Suécia), uma plataforma múltipla que identifica 112 componentes, naturais ou recombinantes, de 51 fontes alérgicas sendo necessários apenas 30 µl de sangue do paciente. Esta técnica possibilita a identificação do componente alérgico e a qual família de proteína o mesmo pertence, com a vantagem de averiguar reatividade cruzada entre diferentes alérgenos, bem como determinar e monitorar o perfil da reatividade molecular do paciente ao alérgeno, o que possibilitará em futuro próximo personalizar os extratos para imunoterapia específica com alérgeno, incluindo somente alérgenos relevantes. No momento, o uso de CRD em rinite está indicado para pacientes com polissensibilização e na investigação etiológica das comorbidades.⁴²

4.5.1.4. Teste de provocação nasal

O teste de provocação nasal (TPN) tem se mostrado uma ferramenta segura e muito útil no diagnóstico de rinite alérgica e não alérgica. Apesar dos TPN terem maior emprego na área de pesquisa, esses testes têm ganhado maior relevância na prática clínica, sobretudo pela possibilidade do diagnóstico da rinite alérgica local. Os TPN também podem ser úteis no diagnóstico da rinite ocupacional, tendo por objetivo identificar e quantificar a relevância clínica de alérgenos inaláveis ou irritantes ocupacionais. Os TPN devem ser realizados por médicos especializados, em locais apropriados e empregando-se extratos alérgicos padronizados. A avaliação da resposta nasal pode ser feita por escore de sintomas, mas o uso de método objetivo de monitoramento é recomendado.⁴³⁻⁴⁵

4.5.2. Avaliação da cavidade nasal

O exame do nariz é imprescindível para avaliação estrutural minuciosa de todas as referências anatômicas que possam influenciar na função e na fisiopatogênese das rinites. A rinoscopia anterior com espéculo nasal e luz frontal oferece uma visão adequada das narinas, do vestíbulo nasal, da região da válvula nasal e da porção anterior das conchas inferiores e do septo nasal. Contudo, para um exame minucioso e completo da cavidade nasal, é necessária a realização de uma endoscopia nasal diagnóstica.

O endoscópio permite não apenas a visualização de toda a cavidade nasal, como também permite o exame do rinofaringe, oro e hipofaringe e do laringe. Sistemas de vídeo e fotografia podem ser facilmente acoplados aos endoscópios rígidos ou flexíveis, permitindo ao otorrinolaringologista documentar e demonstrar os achados do exame físico ao paciente, familiares e colegas. A endoscopia nasal permite a coleta de material de áreas específicas do nariz para exames bacteriológicos e citopatológicos.⁶

4.5.2.1. Citologia nasal

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

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

A eosinofilia nos processos inflamatórios nasossinusais, alérgicos e não alérgicos, é fator de pior prognóstico clínico. Quando a citologia nasal tem predominância de neutrófilos, a suspeita cai sobre a rinite infecciosa.⁴⁵

4.5.2.2. Exame bacteriológico e bacterioscópico

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

4.5.2.3. Teste de avaliação do olfato

São testes pouco utilizados na rotina clínica, com baixa disponibilidade em nosso meio pelo alto custo. Os testes mais conhecidos e padronizados são os da University Of Pennsylvania Smell Identification Test (UPSIT), da University of Connecticut Test Battery, o Pocket Smell Test ou o Brief Smell Identification Test.⁴⁶

4.5.2.4. Testes específicos da permeabilidade nasal

A rinomanometria (anterior, posterior) computadorizada, a rinometria acústica e o pico de fluxo nasal são os principais métodos disponíveis para avaliação da permeabilidade nasal. A rinomanometria é um teste dinâmico que calcula a resistência nasal (mede a relação entre fluxo aéreo e a pressão intranasal) e a rinometria acústica é um teste estático que calcula a área de secção transversal e o volume de toda ou partes da cavidade nasal. Apesar de não serem técnicas diagnósticas, permitem quantificar a obstrução nasal, avaliar a resposta ao teste de provocação nasal e monitorizar a resposta ao tratamento clínico e/ou cirúrgico. Contudo, é importante salientar que os achados da rinomanometria e da rinometria acústica apresentam fraca correlação com o sintoma obstrutivo nasal e devem portanto serem analisados em conjunto com os demais achados clínicos do paciente⁴⁷.

4.5.2.4.1. Rinomanometria Computadorizada / Rinometria Acústica

É um teste dinâmico da permeabilidade nasal baseado nos fluxos ventilatórios da inspiração e expiração medidos em mililitros por segundo (ml/s), em relação à pressão volumétrica nasal que é medida em Pascal (P). Com isso, determina-se a resistência das fossas nasais. O fluxo ventilatório nasal é inversamente proporcional à resistência das vias aéreas superiores. A rinomanometria foi intensamente utilizada nas últimas décadas, sendo considerada como método de referência para a avaliação objetiva da obstrução e função nasal.⁴⁸

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

Os achados dinâmicos referentes ao fluxo aéreo transnasal complementados pelos achados geométricos da rinometria acústica, fornecem uma avaliação sensível e objetiva da função e forma das cavidades nasais. Estas informações substanciam os achados clínicos, fornecendo a magnitude do sintoma obstrução nasal num determinado momento.⁴⁷

Diferentemente das outras técnicas de avaliação da função nasal, a rinometria acústica não depende da cooperação do paciente, podendo inclusive ser aplicada para lactentes e é, por isso, considerada uma das mais adequadas para o estudo da população pediátrica, em situações especiais.⁴⁹

4.5.2.4.2. Pico de Fluxo Nasal

As medidas do pico de fluxo nasal (PFN) consistem na forma mais simples, prática e barata de se mensurar a função nasal. Os aparelhos empregados nessa técnica foram baseados nos dispositivos existentes para a medição do pico de fluxo expiratório (oral). As medidas de PFN são dependentes de esforço e diversos fatores podem alterar seus resultados. As medidas de PFN inspiratório são, de modo geral, as mais empregadas e já demonstraram se correlacionar significativamente com a gravidade da rinite alérgica.⁵⁰

Entre as limitações dessa técnica, se destacam a incapacidade de se avaliar as narinas separadamente e a falta de acurácia na avaliação de pacientes com obstrução nasal acentuada. Por se tratar do único dispositivo portátil para mensuração da função nasal, as medidas de PFN são as mais empregadas nas avaliações de doenças ocupacionais.

4.5.3. Avaliação por imagem

4.5.3.1. Radiografia simples

A radiografia simples dos seios paranasais (incidências de Caldwell e Waters) não tem papel no diagnóstico da rinite alérgica ou de rinosinusites. Tem baixa sensibilidade e especificidade, limitando sua utilidade devido ao grande número de resultados falso-positivo e falso-negativo. A radiografia lateral de crânio, ou radiografia simples da rinofaringe, é útil para o diagnóstico de obstrução nasal por hipertrofia da tonsila faríngea (adenóide) ou por outros processos tumorais da rinofaringe.

4.5.3.2. Tomografia computadorizada e ressonância magnética

A tomografia computadorizada e a ressonância nuclear magnética de seios paranasais têm papel limitado no diagnóstico da rinite alérgica. No entanto, podem ser necessários na avaliação de quadros inflamatórios e infecciosos crônicos, em complicações de quadros infecciosos agudos e na avaliação de processos tumorais benignos e malignos⁵¹.

4.5.4. Avaliação complementar

4.5.4.1. Biópsia nasal

Trata-se de um exame importante na mucosa nasal quando nos deparamos com lesões tumorais ou granulomatosas. Especificamente, para diagnóstico de RA não é realizado.

4.5.4.2. Questionários

4.5.4.2.1. Distúrbios do sono

Distúrbios relacionados ao sono (DRS) são frequentes, com prevalência entre 25% e 40% em crianças, pouco relatados e deixam de ser tratados. Normalmente os pais não valorizam os sintomas e os médicos deixam de investigá-los^{52,53}.

O padrão-ouro para diagnóstico de DRS é a polissonografia, pois é uma avaliação objetiva, 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 são difíceis de interpretar⁵³.

Questionários escritos têm sido desenvolvidos para avaliação de DRS em diversas faixas etárias, auto-administrados e de fácil aplicação, com custo baixo e úteis para utilização em grandes estudos^{54,55}.

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*)⁵⁶, validado para a língua portuguesa e espanhola⁵⁷. 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 controlada⁵⁸.

4.5.4.2.2. Qualidade de vida

De maneira simples, qualidade de vida relacionada a saúde é um componente simples da qualidade de vida determinada primariamente pela saúde da pessoa. Medidas objetivas como rinomanometria e hiperreatividade nasal provêm informações detalhadas sobre aspectos específicos do nariz, mas não sobre o impacto sobre a qualidade de vida dos pacientes⁵⁹.

Questionários de qualidade de vida são curtos, de fácil compreensão, auto-administrados e de simples execução⁵⁹.

Foram desenvolvidos questionários específicos para rinoconjuntivite em adultos (RQLQ = *Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*)⁶⁰. Outra versão abreviada foi desenvolvida, o MiniRQLQ (*Mini Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*)⁶¹.

Foram criadas também versões do RQLQ para adolescentes entre 12 e 17⁶² anos e para crianças entre 6 e 12 anos (PRQLQ = *Pediatric Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire*)⁶³.

Todos estes instrumentos estão consagrados e têm sido extensivamente utilizados em estudos populacionais para avaliação da qualidade de vida em relação aos diferentes tratamentos da rinite alérgica.

4.6. Comorbidades

Várias comorbidades associadas à rinite alérgica têm sido descritas, entre as quais asma, conjuntivite alérgica, rinosinusite aguda e crônica, otite média com efusão, tosse crônica e as alterações do desenvolvimento craniofacial dos respiradores bucais em crianças, além de apneia e hipopneia obstrutiva do sono, tanto em crianças como em adultos. Algumas destas comorbidades parecem estar intimamente relacionadas à rinite alérgica por compartilhar vários aspectos da fisiopatogenia.⁶⁴

Comorbidades como a SAHOS (síndrome da apneia, hipopneia obstrutiva do sono) e respiração oral estão mais relacionadas às consequências da obstrução nasal provocada pela rinite alérgica.

4.6.1. Rinoconjuntivite

A rinoconjuntivite alérgica é uma condição frequentemente subdiagnosticada, sendo a forma mais comum e mais branda dentre as alergias oculares. Acredita-se que cerca de 90% das doenças alérgicas apresentem a rinoconjuntivite como uma comorbidade. O fato do reflexo naso-ocular estar frequentemente envolvido na etiopatogenia, justifica a melhora dos sintomas oculares quando os sintomas nasais são tratados.⁶⁵

Os principais sintomas e sinais incluem prurido ocular, sensação de queimação, fotossensibilidade, lacrimejamento, vermelhidão e edema palpebral. Lesões da córnea como ulceração, microerosões e o ceratocone podem ocorrer, pela intensidade e continuidade do prurido.

4.6.2. Respirador oral e síndrome da apneia, hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS)⁶⁶

Queixas como ronco e/ou respiração bucal afetam entre 3% e 26% da população pediátrica. O crescimento inadequado do complexo dentofacial é resultado de fatores genéticos, funcionais e ambientais. Dentre as causas mais frequentes de respiração bucal encontram-se a rinite alérgica e/ou a hipertrofia adenoamigdaliana. Apesar do papel da alergia não ser claro como agente causador da hipertrofia da tonsila faríngea, a rinite alérgica deve ser sempre investigada em crianças sintomáticas e com adenoides hipertróficas. Até porque, o uso de CE tópicos nasais é capaz de diminuir os sintomas relacionados à hipertrofia de adenoides. Contudo, o mecanismo responsável por este efeito ainda não é claro.

Assim como em outras condições obstrutivas, crianças com rinite alérgica que apresentem respiração bucal por tempo prolongado durante a fase de crescimento facial podem desenvolver a síndrome da face alongada. Ela se caracteriza pela maior altura vertical do terço facial inferior, com alturas faciais anterosuperior e total maiores. Também são frequentes o estreitamento alar basal, a incompetência labial e o arco maxilar comprido e estreito, com distância

intermolar estreita e ângulo mandibular aumentado com mandíbula retrognata e, por vezes, rodada. O palato em ogiva, assoalho nasal curto, erupção excessiva dos molares, mordida aberta e cruzada também são observadas.

Em relação SAHOS, a rinite alérgica pode contribuir para a piora do quadro obstrutivo, aumentando consideravelmente o trabalho inspiratório. Além disso, a rinite alérgica noturna pode mimetizar sintomas da SAHOS.

O diagnóstico correto e a atuação sobre a causa tanto da respiração oral quanto da SAHOS, em adultos e crianças são essenciais para evitar as complicações a elas associadas.

4.6.3. Otite com efusão

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

4.6.4. Rinossinusite

Devido a enorme incidência de ambas as doenças, a localização na via aérea superior e à fisiopatologia inflamatória combinada, a associação entre rinite alérgica e rinossinusite infecciosa é frequentemente observada e sempre discutida⁶⁷.

A rinite alérgica é considerada um dos fatores responsáveis pela persistência da inflamação da mucosa nasossinusal em pacientes com rinossinusite crônica. Contudo, a relação de causa e efeito nunca foi totalmente comprovada.⁶⁸

Outros estudos epidemiológicos questionam esta relação entre rinite alérgica e a rinossinusite e uma hipótese que talvez possa explicar estas diferenças é a interpretação da radiografia e da tomografia computadorizada de seios da face, onde se confundem alterações inflamatórias assintomáticas da mucosa sinusal com alterações infecciosas. Em atópicos, sem sintomas infecciosos sinusais, o comprometimento da mucosa paranasal pode apresentar maior extensão, principalmente entre os asmáticos. Alergia não parece ser um fator de risco para polipose nasal.⁶⁸

Embora seja uma hipótese atrativa, ainda faltam publicações de estudos prospectivos sobre a incidência de rinossinusite aguda ou crônica em indivíduos alérgicos, que comprovem a rinite alérgica como fator de risco para instalação da rinossinusite infecciosa. Recomenda-se que pacientes com rinossinusite crônica ou recorrente, principalmente com indicação cirúrgica, devam ser avaliados do ponto de vista alérgico (interrogatório, testes cutâneos e outros). Caso se confirme a presença de rinite alérgica, antes de submetê-los à intervenção cirúrgica e/ou no pós-operatório deverão ser tratados para controle da alergia, até que novos estudos avaliem esta possível comorbidade. Em um grande número de cirurgias nasossinusais revisionais, asma, rinite alérgica e intolerância à aspirina tem sido considerados fatores preditivos negativos para o sucesso do tratamento cirúrgico endoscópico da rinossinusite crônica.⁶⁸

4.6.5. Asma

A magnitude epidemiológica desta comorbidade e suas repercussões são inegáveis. Por exemplo, num estudo de base populacional com 3.083 adolescentes brasileiros de 13-14 anos, a prevalência foi cerca de 10% e a proporção de asmáticos com rinite alérgica situou-se em torno de 50%⁶⁹. Ademais, a presença de rinite incorretamente tratada ou não tratada em asmáticos pode elevar em até três vezes o risco de ocorrência de exacerbações.⁷⁰

Por outro lado, é frequente encontrar hiperresponsividade brônquica entre pacientes com rinite; seja ela de natureza alérgica ou não, ela está associada a forte risco para o desenvolvimento de asma, conforme tem sido demonstrado em diversos estudos de coorte.²

Além desta associação clínico epidemiológica, a existência de fatores desencadeantes comuns, a semelhança do processo inflamatório das mucosas nasal e brônquica, a demonstração da existência de inflamação nasal em asmáticos sem sintomas de rinite e de inflamação brônquica em pacientes com rinite sem sintomas de asma, bem como a indução de inflamação brônquica por provocação nasal com alérgenos e, ainda, de inflamação nasal por provocação brônquica, são evidências que favorecem a teoria da doença única da via aérea, em que a rinite e a asma são consideradas manifestações de uma mesma doença.^{2,71}

A compreensão desta interrelação, a partir deste paradigma de identidade fisiopatológica e clínica, tem implicações práticas importantes. Em primeiro lugar, é indispensável buscar manifestações de asma em pacientes com rinite, bem como manifestações de rinite entre aqueles que sofrem com asma. Como mencionado acima, negligenciar a rinite do asmático dificulta o controle desta última e limita o benefício do tratamento sobre a melhoria da qualidade de vida do paciente. Falha na identificação de asma entre pacientes com rinite pode resultar em retardo no tratamento e, conseqüentemente, na falta de controle clínico-funcional. Em segundo lugar, reconhecer que na asma e na rinite há possibilidade de achados de alterações sinusais, na avaliação por imagem, indistinguíveis de sinusopatias infecciosas.^{2,71}

Estudo conduzido por pesquisadores brasileiros demonstrou associação entre tratamento da rinite e redução da morbidade por asma, avaliada pela quantificação de absenteísmo no trabalho, atendimento em serviços de urgência e despertares noturnos⁷².

O conjunto destas observações recomenda que asma e rinite, requererem tratamento tópico simultâneo para alcançar o controle da doença única da via aérea. Alternativas de tratamento sistêmico, tais como a imunoterapia específica com alérgenos, os antagonistas de receptores de leucotrienos, os anti-histamínicos e a anti-IgE, isoladamente ou em combinação, representam opções terapêuticas complementares que merecem consideração como alternativa ao padrão de tratamento com CE tópico inalatório associado ao CE de uso tópico nasal.

Na prática, a recomendação para não especialistas é proceder anamnese e exame físico cuidadosos para identificar manifestações de rinite em asmáticos e de asma entre pacientes com rinite, estratégia que levará ao tratamento integral adequado de cada paciente. Esta avaliação eminentemente clínica pode ser complementada com provas de função pulmonar, avaliação do pico do fluxo inspiratório

nasal⁷³, nasofibrosopia ou consulta otorrinolaringológica, caso persista dúvida quanto ao diagnóstico.

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

4.7. Tratamento

4.7.1 Medidas não farmacológicas

A proposição de medidas não farmacológicas para o controle, em vários níveis, das doenças alérgicas, tem que passar obrigatoriamente pela avaliação de complexidades que compõem o desenvolvimento destas doenças. Devemos, portanto, considerar aspectos epigenéticos, as possíveis respostas modificadas Th2, as ações de proteases, das quitinas e de outros fatores que possam influenciar a genética e o meio para o desenvolvimento das doenças alérgicas respiratórias.

A epigenética é o estudo científico dos efeitos do ambiente na expressão gênica, sem ocasionar alterações nas sequências de DNA⁷⁴. Isto envolve a metilação de DNA, modificações nas histonas, no microRNA e na cromatina⁷⁴.

Em relação às respostas Th2 modificadas, observa-se que o contato com níveis elevados de alérgenos de gato (*Fel d 1*) em fases precoces da vida pode levar à produção aumentada de IL-10 (resposta Th2 modificada)⁷⁵. Como consequência, ocorre a liberação de níveis elevados de IgG4 para *Fel d1* e a indução de um estado de tolerância. Este efeito não tem sido relatado para outros alérgenos domiciliares, exceto para o cão⁷⁵.

As proteases apresentam grande importância uma vez que são encontradas em helmintos, fungos, ácaros e em fezes de ratos⁷⁶. Estas enzimas ativam a resposta inata Th2 pelos receptores presentes em mastócitos e em basófilos⁷⁶. Ativam também eosinófilos e células epiteliais das vias aéreas para produzirem IL-8⁷⁶. A quitina é uma enzima encontrada em fungos, em ácaros e em insetos⁷⁷. Tem a capacidade de uma vez em vias aéreas, ocasionar um processo inflamatório eosinofílico⁷⁷.

A RA tem como principal desencadeante os ácaros e seus alérgenos e embora seja lógico o seu controle no ambiente, as evidências que comprovam a eficácia das medidas de controle ambiental sobre a RA não são fortes. Talvez isso ocorra pela dificuldade metodológica de se realizar estudo científico adequado que avalie o potencial benefício dessas medidas. Mesmo assim, o paciente deve ser informado sobre as várias medidas que podem reduzir a exposição aos fatores desencadeantes ou agravantes⁶.

Por outro lado, o médico deve estar ciente das limitações de suas recomendações, especialmente quando realizadas isoladamente, na decorrência da baixa adesão do paciente, mesmo por motivos financeiros. De qualquer forma, todos os consensos de asma e RA recomendam as medidas de afastamento de alérgenos como uma etapa da estratégia terapêutica^{6,78}.

A avaliação do impacto das medidas de controle de exposição a alérgenos sobre a redução de sintomas

depende do número de alérgenos aos quais o indivíduo está sensibilizado e exposto. Isto interfere na interpretação dos resultados de estudos sobre as medidas de controle ambiental, pela dificuldade em se atingir uma diminuição da carga de alérgenos com relevância clínica. Deve ser lembrado ao paciente que as medidas de controle devem ser mantidas pelo menos por 3 a 6 meses para que algum benefício clínico gradual possa ser observado^{6,78,79}.

O Quadro 2 resume as principais medidas para o controle do ambiente, com especial atenção na redução dos ácaros, baratas, umidade e alérgenos de animais⁸⁰.

4.7.2. Medidas farmacológicas

4.7.2.1. Antihistamínicos

Os antihistamínicos H1 (anti-H1) são considerados medicamentos de primeira linha no tratamento da RA^{2,3,6}. Por atuarem sobre os receptores H1, interferem na ação da histamina sobre as terminações nervosas sensoriais, na estimulação reflexa parassimpática das secreções glandulares e na vasodilatação e aumento da permeabilidade pós-capilar. Deste modo, aliviam de forma eficaz os sintomas da fase imediata da RA, tais como o prurido nasal, os espirros, a rinorreia e os sintomas oculares associados, e parcialmente o bloqueio nasal, característico da fase tardia da doença. Além disso, sub-regulam a inflamação alérgica nasal reduzindo a expressão de citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e também a ativação de células epiteliais, eosinófilos, basófilos, mastócitos e células T⁸¹. Admite-se, atualmente, a existência de quatro subtipos de receptores de histamina (HR): HR1, HR2, HR3 e HR4⁸². Todos pertencem à família de receptores acoplados à proteína G e suas principais características e funções estão descritas no Quadro 3. Os principais receptores da histamina envolvidos na RA são os HR1. O papel dos outros receptores sobre a doença, ainda são objetos de pesquisa^{83,84}.

Durante décadas os anti-histamínicos foram vistos como antagonistas competitivos da histamina, bloqueando o sítio de ligação H₁. Porém, mais recentemente, foi demonstrado que os anti-H1 são agonistas inversos do receptor H1⁸⁵.

Estes medicamentos estão em uso desde a década de 1940, e numerosos estudos clínicos controlados têm estabelecido a sua eficácia em crianças e adultos para o alívio dos sintomas da RA de qualquer intensidade⁸⁶⁻⁸⁹. Podem ser classificados como clássicos ou de primeira geração (sedantes) e não-clássicos ou de segunda geração (não sedantes)⁸¹. Os anti-H1 clássicos, apresentam alta lipofilia e conseqüentemente facilidade de penetração na barreira hematoencefálica, além de baixa seletividade pelo receptor da histamina, resultando em sedação, além de potenciais efeitos adversos relacionados à sua ligação com outros tipos de receptores, listados no Quadro 4.

Quando muitos dos anti-H1 de primeira geração foram introduzidos, os estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos não eram exigidos pelas agências reguladoras. Embora subsequentemente realizados para alguns destes fármacos, regimes de dosagem empíricos ainda persistem⁹¹. A partir dos anos 70, a introdução dos compostos de segunda geração constituiu um grande avanço no campo de pesquisa dos anti-H1, pois além de sua baixa passagem através da barreira hematoencefálica, com poucos efeitos adversos sobre o sistema nervoso central,

Quadro 2 Medidas de controle do ambiente⁸⁰

- O quarto de dormir deve ser preferentemente bem ventilado e ensolarado. Evitar travesseiro e colchão de pena ou pena. Use os de espuma, fibra ou látex, sempre que possível envoltos em material plástico (vinil) ou em capas impermeáveis aos ácaros. O estrado da cama deve ser limpo duas vezes por mês. As roupas de cama e cobertores devem ser trocadas e lavadas regularmente com detergente e a altas temperaturas (>55°C) e secadas ao sol ou ar quente. Se possível a superfície dos colchões deve ser aspirada empregando-se um modelo potente de aspirador doméstico.
- Evitar tapetes, carpetes, cortinas e almofadões. Dar preferência a pisos laváveis (cerâmica, vinil e madeira) e cortinas do tipo persianas ou de material que possa ser limpo com pano úmido. No caso de haver carpetes ou tapetes muito pesados, de difícil remoção, os mesmos devem ser aspirados se possível duas vezes por semana após terem sido deixados ventilar.
- Camas e berços não devem ser justapostos à parede. Caso não seja possível, coloque-a junto à parede sem marcas de umidade ou a mais ensolarada.
- Evitar bichos de pelúcia, estantes de livros, revistas, caixas de papelão ou qualquer outro local onde possam ser formadas colônias de ácaros no quarto de dormir. Substitua-os por brinquedos de tecido para que possam ser lavados com frequência.
- Identificar e eliminar o mofo e a umidade, principalmente no quarto de dormir, reduzindo a umidade a menos de 50%. Verifique periodicamente as áreas úmidas de sua casa, como banheiro (cortinas plásticas do chuveiro, embaixo das pias, etc.). A solução diluída de água sanitária pode ser aplicada nos locais mofados, até sua resolução definitiva, mesmo porque são irritantes respiratórios. É essencial investigar outras fontes de exposição aos fungos fora do domicílio (creche, escola e locais de trabalho).
- Evitar o uso de vassouras, espanadores e aspiradores de pó comuns. Passar pano úmido diariamente na casa ou usar aspiradores de pó com filtros especiais 2x/semana. Afastar o paciente alérgico do ambiente enquanto se faz a limpeza.
- Ambientes fechados por tempo prolongado (casa de praia ou de campo) devem ser arejados e limpos pelo menos 24 horas antes da entrada dos indivíduos com alergia respiratória.
- Evitar animais de pelo e pena, especialmente no quarto e na cama do paciente (ambiente seguro). Manter a porta do quarto sempre fechada. Se for impossível, restringir o animal a uma única área da moradia e utilizar purificadores HEPA no quarto do paciente. Preferencialmente, animais de estimação para crianças alérgicas são peixes e tartarugas.
- Evitar a exposição aos alérgenos de camundongos e ratos com intervenção profissional integrada aos cuidados de limpeza da moradia; incluindo a colocação de armadilhas, vedação de furos e rachaduras que possam atuar como pontos de entrada e a aplicação de raticida, nos casos de grandes infestações.
- A inspeção é passo importante no extermínio de baratas. Evitar inseticidas e produtos de limpeza com forte odor, usar o método de iscas. Exterminar baratas e roedores pode ser necessário.
- Remover o lixo e manter os alimentos fechados e acondicionados, pois estes fatores atraem os roedores. Não armazenar lixo dentro de casa.
- Dar preferência às pastas e sabões em pó para limpeza de banheiro e cozinha. Evitar talcos, perfumes, desodorantes, principalmente na forma de *sprays*.
- Não fumar e nem deixar que fumem dentro da casa e do automóvel. O tabagismo pré-natal, perinatal e pós-natal está associado a problemas respiratórios futuros na prole.
- Evitar banhos extremamente quentes e oscilação brusca de temperatura. A temperatura ideal da água é a temperatura corporal.
- Dar preferência à vida ao ar livre. Esportes podem e devem ser praticados, evitando-se dias com alta exposição aos polens ou poluentes em determinadas áreas geográficas.
- Recomenda-se aos pacientes alérgicos ao pólen manter as janelas da casa e do carro fechadas durante o dia, abrindo-as à noite (menor contagem de polens). Os sistemas de ventilação de casa e do carro devem ser equipados com filtros especiais para polens. Máscaras protetoras e óculos são úteis. Os polens podem ser transportados para dentro de casa nas roupas e em animais domésticos. Evite deixar as roupas para secarem ao ar livre, se possível use secadora automática.
- Evitar atividades externas nos períodos de alta contagem de polens, entre 5 e 10 horas da manhã e em dias secos, quentes e com ventos.
- Manter os filtros dos aparelhos de ar condicionado sempre limpos. Se possível limpe-os mensalmente. Evitar a exposição a temperatura ambiente muito baixas e oscilações bruscas de temperatura. Lembrar que o ar condicionado é seco e pode ser irritante.

Quadro 3 Receptores de Histamina⁸².

Receptores	Localização cromossômica / Proteína G	Principais Ações Histaminérgicas	Função na Inflamação alérgica e imunomodulação
H ₁	3 p / G _{αq}	↑ Prurido, dor, vasodilatação, hipotensão; broncoconstrição; estimulação nervosa vagal das vias aéreas e dos receptores de tosse; taquicardia; ↓ tempo de condução atrioventricular.	↑ Histamina, moléculas de adesão, expressão e quimiotaxia de eosinófilos e neutrófilos e APC; ↑ Imunidade celular; ↓ imunidade humoral e produção de IgE; ↑ autoimunidade.
H ₂	5 q / G _{αs}	↑ Secreção ácido gástrico, hipotensão, rubor; ↑ permeabilidade vascular; broncodilatação; cefaleia; taquicardia; atividade inotrópica.	↑ Eosinófilos e quimiotaxia dos neutrófilos; ↓ IL-12 de células dendríticas, ↑ IL-10; ↓ imunidade humoral; ↓ imunidade celular; ↓ células e citocinas Th2; função em alergia, autoimunidade, malignidade, rejeição do enxerto
H ₃	20 q / G _{αi}	↑ Prurido (sem envolvimento mastócitos), ↑ obstrução nasal; previne broncoconstrição excessiva	Provavelmente envolvido no controle da inflamação neurogênica; ↑ da capacidade pró-inflamatória e atividade de APC.
H ₄	18 q / G _{αi}	↑ Prurido (sem envolvimento mastócitos), ↑ obstrução nasal; diferenciação de mieloblastos e promielócitos.	↑ quimiotaxia de eosinófilos; ↑ IL-16.

APC: Células apresentadoras de antígenos; IL: interleucina; ↑ aumento; ↓ redução.

Quadro 4 Possíveis efeitos adversos dos Anti-H1 de primeira geração⁹⁰.

Local de ação	Efeito
Receptor H1 em SNC	Sedação e diminuição da atenção, cognição, aprendizagem, memória e desempenho psicomotor.
Receptor muscarínico colinérgico	Secura da boca e olhos, retenção urinária, taquicardia sinusal, midríase e constipação intestinal
Receptor de serotonina	Aumento de apetite e ganho de peso
Receptor alfa-adrenérgico	Tonturas e Hipotensão
Canais iônicos cardíacos	Aumento do intervalo QT e arritmia ventricular

SNC: Sistema nervoso central.

apresentam elevada potência, longa duração de ação e alta afinidade aos receptores H₁, com pouco ou nenhum efeito anticolinérgico, antidopaminérgico e antisserotoninérgico. Em virtude de seu excelente perfil de segurança e vantagens terapêuticas no tratamento da RA, os anti-H₁ de segunda geração devem ser sempre priorizados em relação aos compostos mais antigos em todas as faixas etárias⁹¹⁻⁹⁴. Os anti-H₁ têm início rápido de ação, entre meia e uma hora, com duração de 24 horas para os anti-H₁ de segunda geração, e variável entre 8 e 12 horas para os anti-H₁ de primeira geração. Os anti-H₁ de segunda geração são medicamentos para utilização por tempo variável (1-4 semanas), podendo também ser usados por tempo prolongado em casos persistentes e moderados-graves.

A Tabela 2 resume e compara a farmacocinética e farmacodinâmica dos principais anti-histamínicos orais de primeira e segunda geração em adultos.

Os principais anti-H₁ de primeira e segunda gerações utilizados no tratamento da RA, e suas respectivas posologias estão descritos nas Tabelas 3 e 4, respectivamente.

Além das formulações orais, atualmente são disponíveis anti-H₁ para uso tópico nasal e ocular como mostra a Tabela 5. Os anti-H₁ tópicos nasais têm eficácia similar aos compostos orais, e apresentam como vantagem terapêutica início de ação mais rápido e maior efetividade no controle da obstrução nasal. Por outro lado, alguns anti-H₁ tópicos nasais têm gosto amargo o que pode dificultar a adesão ao tratamento⁹⁶⁻⁹⁸.

Tabela 2 Farmacocinética e farmacodinâmica de anti-histamínicos orais em adultos.^{91,95}

Nome	Absorção (t/max) (h)	Início / duração de ação (h)	½ vida eliminação (h)	Interação com outras drogas
Anti-H1 de primeira geração				
Clorfeniramina	2,8 ± 0,8	3 / 24	27,9 ± 8,7	Possível
Hidroxizina	2,1 ± 0,4	2 / 24	20 ± 4,1	Possível
Anti-H1 de segunda geração				
Cetirizina	1,0 ± 0,5	2 / 24	6,5 - 10	Incomum
Levocetirizina	0,8 ± 0,5	0,7 / >24	7 ± 1,5	Incomum
Loratadina	1,2 ± 0,3	2 / 24	7,8 ± 4,2	Incomum
Desloratadina	1 - 3	2-2,6 / ≥24	27	Incomum
Fexofenadina	2,6	1-3 / 24	11 - 15	Incomum
Bilastina	1,2	2 / 24	14,5	Incomum
Ebastina	2,5 - 5,7	2 / 24	10,3 -19	Possível ¹
Rupatadina	0.75 - 1.0	2 / 24	6 (4.3 - 13.0)	Incomum

t/max: Tempo da ingestão oral até a concentração plasmática máxima. 1 Cetoconazol e eritromicina.

Tabela 3 Anti-histamínicos H₁ clássicos ou de primeira geração - Exemplos.

Nome	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Crianças >12 anos e adultos
Cetotifeno	Xarope: 0,2mg/mL Solução oral: 1mg/mL Comprimidos: 1mg	6 meses- 3 anos: 0,05mg/kg 12/12h > 3 anos: 5mL 12/12h	1 comprimido de 12/12h
Clemastina	Xarope: 0,05mg/mL Comprimidos: 1mg	< 1 ano:2,5 mL 12/12h 1- 3 anos:2,5-5mL 12/12h 3- 6 anos: 5mL 12/12h 6- 12 anos: 7,5mL 12/12h	20mL 12/12 h ou 1 comprimido 12/12 h
Ciproheptadina	Xarope: 2 mg/5 mL Comprimido: 4 mg	2-6 anos: 2 mg 8/8 h (Max. 8 mg/dia) 6-12 anos: 4 mg 8/8 h (Max. 16 mg/dia)	4 mg 8/8 h (máximo 16 mg/dia)
Dexclorfeniramina	Xarope: 2mg/5mL Gotas:2,8 mg/mL Comprimidos: 2mg Drágeas: 6mg	2 - 6 anos: 1,25mL 8/8h 1 gota/2kg 8/8 (max.3mg=30gotas/dia) 6-12 anos: 2,5mL 8/8h 1 gota/2kg 8/8 (max.6mg=60 gotas/dia)	5ml, 20 gotas ou 1 comprimido 8/8 horas (máximo de 12mg/dia)
Hidroxizina	Xarope (2mg/mL) ou comprimidos (10 e 25mg)	Até 6 anos: até 50mg/dia > 6 a: até 100mg/dia	Até 150mg/dia
Prometazina	Xarope: 5mg/5mL Comprimidos: 25mg	1mg/Kg/dia 2-3 vezes/dia	20 a 60mg/dia

Tabela 4 Anti-histamínicos H₁ não-clássicos ou de segunda geração - Exemplos.

Nome	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Crianças >12 anos e adultos
Cetirizina	Gotas: 10mg/mL Comprimidos: 10mg Solução oral: 1mg/mL	6 meses - 2anos: 2,5mg 1x/dia 2 - 6 anos: 2,5mg 12/12h 6 - 12 anos: 5mg 12/12h	10mg/dia
Levocetirizina	Gotas: 2,5mg/10gotas Comprimidos: 5mg	2-6 anos: 1,25mg (5 gotas) 12/12h > 6 anos: 5mg/dia (20 gotas ou 1cp)	5mg/dia
Loratadina	xarope: 1mg/mL Comprimidos: 10mg	> 2 anos, < 30kg: 5mg/dia ≥ 30kg:10mg/dia	10mg/dia
Desloratadina	Xarope: 0,5 mg/ml Gotas: 1,25 mg/ml Comprimidos: 5 mg	6 meses - 2 anos: 1 mg 1x/dia (2 ml ou 16 gotas) 2 - 6 anos: 1,25 mg 1x/dia (2,5 ml ou 20 gotas) 6 - 12 anos: 2,5 mg 1x/dia (5 ml ou 40 gotas)	5mg/dia
Ebastina	Xarope: 1mg/mL Comprimidos: 10mg	2 - 6 anos: 2,5mg 1x/dia 6 - 12 anos: 5 mg 1x/dia	10mg/dia
Epinastina	Xarope: 2mg/mL Comprimidos: 10mg ou 20mg	6 - 12 anos: 5 a 10mg 1x/dia	10 a 20mg/dia
Fexofenadina	Solução: 6mg/ml Comprimidos: 30, 60, 120 e 180mg	6 meses - 2 anos: 15 mg (2,5 ml) 12/12h 2 - 11 anos: 30 mg (5ml) 12/12h 6 - 12 anos: 60 mg/dia	60mg a cada 12 horas ou 120mg 1 vez ao dia
Rupatadina	Comprimidos: 10mg	Não recomendado	10 mg/dia
Bilastina	Comprimidos: 20mg	Não recomendado	20 mg/dia Obs: 1h antes ou 2h após refeições

Tabela 5 Anti-histamínicos H₁ de uso tópico.

Nome	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Maiores de 12 anos e Adultos
Spray tópico nasal			
Azelastina	1 mg/mL	≥ 6 anos: 1 jato/narina 12/12h	1 jato/narina 12/12 h
Associação Fluticasona+ Azelastina	50 mcg/FLU g/AZE/dose	≥ 6 anos	1 jato/narina de 12/12h
Colírio tópico ocular			
Cetotifeno	0,25 e 0,5 mg/mL	> 3 anos: 1 gota/olho 2 a 3 vezes ao dia (máximo 6 semanas)	1 gota/olho 2 a 3 vezes ao dia
Emedastina	0,5 mg/mL	Maiores de 3 anos: 1 gota/olho 2 vezes ao dia	1 gota/olho 2 vezes ao dia
Olopatadina	1mg/mL	Maiores de 3 anos: 1 gota/olho 2 vezes ao dia	1 gota/olho 2 vezes ao dia
Epinastina	0,5mg/mL	≥3 anos: 1 gota/olho 2 vezes ao dia	gota/olho 2 vezes ao dia

4.7.2.2. Descongestionantes

Os descongestionantes nasais são fármacos pertencentes ao grupo dos estimulantes adrenérgicos ou adrenomiméticos, cuja ação principal é a vasoconstrição produzindo alívio rápido do bloqueio nasal na RA⁹⁹. De acordo com a via de aplicação, são divididos em dois grupos: oral e tópico nasal.

4.7.2.2.1. Descongestionantes sistêmicos

A pseudoefedrina é o descongestionante oral mais utilizado, seguido pela fenilefrina. No Brasil, só estão disponíveis em combinação com anti-histamínicos H₁, conforme apresentados nas Tabelas 5 e 6.

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^{99,100}.

A fenilefrina também tem sido muito utilizada como agente descongestionante no tratamento de pacientes com RA. Estudo em adultos com RA sazonal, o emprego de diferentes dose de efedrina, associada a anti-H₁ não mostrou efeito descongestionante superior ao placebo¹⁰¹.

4.7.2.2.2. Descongestionantes tópicos nasais

Os descongestionantes tópicos nasais devem ser utilizados no máximo por até 7 dias, uma vez que o risco de rinite medicamentosa de rebote, muitas vezes de difícil resolução, aumenta após o uso mais prolongado. Além desta complicação, 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 etária⁹⁹. Os descongestionantes tópicos nasais podem ser classificados em três grandes grupos como mostra a Tabela 6.

Estudos recentes mostraram que a utilização da oximetazolina nasal em associação ao furoato de mometasona em pacientes com RA sazonal e na polipose nasal proporcionaram início de ação mais rápido, além de melhor eficácia sobre a obstrução nasal, assim como na redução do tamanho dos pólipos do que cada medicação isoladamente, e com ausência de efeito rebote após seis semanas de tratamento^{102,103}.

4.7.2.3. Associação anti-histamínico H₁ e descongestionantes orais

Os anti-histamínicos podem ser administrados associados a descongestionantes orais (DO) quando o controle da obstrução nasal não é obtido (Tabelas 7 e 8). Em geral, estas combinações são mais efetivas do que qualquer anti-H₁ oral ou DO isoladamente^{104,105}. Por outro lado, a adição de um DO a um anti-H₁, principalmente de primeira geração, pode causar ou amplificar efeitos colaterais como insônia, cefaleia, boca seca e nervosismo, além de induzir a tolerância pelo uso crônico destas medicações¹⁰⁶.

4.7.2.4. Corticosteroide sistêmico

A princípio os corticosteroides sistêmicos (CE) não estão indicados para o controle dos sintomas de RA. Por outro lado, o uso de CE por via oral por períodos curtos de tempo (no máximo 5 a 7 dias) pode ser apropriado no controle de sintomas nasais graves. A administração sistêmica, como medida excepcional, pode ter a vantagem de atingir nível terapêutico em todas as partes do nariz e dos seios paranasais naqueles pacientes com congestão grave e sintomas muito intensos². Nestes casos de crises mais graves deve-se investigar a possibilidade de comorbidades associadas, como por exemplo, rinosinusite bacteriana aguda.

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

Estudo recente avaliou a ação da associação desloratadina (0,5mg/mL) e prednisolona (4mg/mL) durante 7 dias em crianças (2 a 12 anos) em crise aguda grave de rinite alérgica e documentou controle significativo dos sintomas nas primeiras 24 horas de tratamento, acompanhada por menor incidência de eventos adversos, sobretudo sonolência¹⁰⁷.

4.7.2.5. Corticosteroide tópico nasal

A característica principal da RA é a presença de inflamação na mucosa nasal e nos seios paranasais e daí a importância dos corticosteroides tópicos de uso nasal (CN) como fármaco de escolha no seu tratamento^{2,108}. Além disso, os CN têm sido usados nos casos de rinites não alérgicas, como as idiopáticas, ocupacionais e a gestacional¹⁰⁹.

Os CN melhoram todos os sintomas de RA, em especial a congestão nasal, a alteração do olfato, a coriza, os espirros, o prurido nasal e os sintomas oculares associados. A melhora dos sintomas oculares traduz sua ação no reflexo naso-ocular (rinoconjuntivite alérgica). Seu uso leva à melhora na qualidade de vida, na qualidade de sono e na concentração diurna. O tratamento com CN reduz também o risco de complicações como a rinosinusite, a otite secretora e asma^{2,3}.

O início da ação dos CN ocorre em 7 a 12 horas após sua administração, mas os pacientes devem ser notificados que o efeito terapêutico final pode demorar até 14 dias para ser atingido^{110,111}.

Tabela 6 Descongestionantes tópicos nasais.

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

Tabela 7 Anti-histamínicos H₁ de primeira geração associados a descongestionantes orais - Exemplos:

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

Tabela 8 Anti-histamínico H₁ de segunda geração associados a descongestionante - Exemplos:

Anti-histamínicos H ₁ de 2ª geração (não-sedantes)			
Associação	Apresentação	Posologia	
		Crianças	Maiores de 12 anos
Fexofenadina + Pseudoefedrina	Comprimido com 60mg + 120mg pseudoefedrina	-----	1 comprimido de 12 / 12h
	Comprimido com 180mg fexofenadina + 240 mg pseudoefedrina	-----	1 comprimido ao dia
Loratadina + Pseudoefedrina	Comprimido com 5mg loratadina + 120mg pseudoefedrina	-----	1 comprimido de 12 / 12h
	Comprimido 24 horas 10mg loratadina + 240mg pseudoefedrina	-----	1 comprimido ao dia
	Xarope com 1mg loratadina + 12mg pseudoefedrina / mL	Peso > 30kg: 5mL de 12/12 h Peso < 30kg: 2,5mL de 12/12 h	
Ebastina + Pseudoefedrina	Cápsulas com 10mg ebastina + 120mg pseudoefedrina	-----	1 comprimido ao dia
Cetirizina+ Pseudoefedrina	Cápsulas 5mg /120mg	-----	1 cápsula de 12 / 12h
Desloratadina+ Pseudoefedrina	Compr.2,5 mg/120 mg	-----	1 cápsula de 12 / 12h
Fexofenadina+ Pseudoefedrina	Comprimido liberação lenta 180mg/240mg	-----	1 comprimido ao dia

Comparado a outras medicações para o tratamento da RA, como os anti-H1 e os anti-receptores de leucotrienos, os CN têm se mostrado mais efetivos. As opções de formulações de CN em nosso meio incluem o dipropionato de beclometasona (DPB), a budesonida (BUD), o propionato de fluticasona (PF), o furoato de mometasona (FM), o furoato de fluticasona (FF) e a ciclesonida (CIC). Os CN liberados para uso em maiores de dois anos de idade são o FM e o FF. Os produtos liberados em bula acima dos 4 anos são a BUD e o PF enquanto que acima dos 6 anos estão o DPB e a CIC.

A Tabela 9 lista as opções de CN, doses recomendadas e as idades para a liberação de uso, em nosso meio.

Há estudos que mostraram ser o efeito terapêutico dos CN depende não apenas da efetividade da substância ativa, mas também da deposição do produto na cavidade nasal¹¹¹. Há CN em forma de *spray* e em forma de aerossol. Muitos estudos evidenciam que por volta de 50% das formulações administradas por *spray* nasal, depositam-se na parte anterior da cavidade nasal e que apenas 25% alcançam o meato nasal médio e o corneto médio¹¹².

A atividade de um fármaco depende de suas características farmacocinéticas e farmacodinâmicas. Cada CN tem um peso molecular específico (todos <1.000 kDa), além de características próprias de farmacodinâmica e de farmacocinética^{110,111}.

As características farmacodinâmicas determinam a relação entre a concentração da droga e seus efeitos clínicos e são expressas por meio da afinidade relativa de ligação ao receptor, comparado com a dexametasona. No caso dos CN, a avaliação da afinidade de ligação ao receptor (farmacodinâmica), considerada a melhor forma de comparação de potências, evidencia em ordem decrescente: FF > FM > PF > DPB > CIC > BUD. Vale a ressalva de que estes dados são obtidos de estudos realizados com a mesma dose do CN e na prática sabemos que os CN são comercializados com doses diferenciadas/jato^{110,111}.

Portanto, os parâmetros que envolvem a farmacocinética são os mais importantes a serem considerados na escolha do produto. A farmacocinética determina a relação

concentração-tempo no local da atuação bem como o potencial de atingir a circulação sistêmica. As características farmacocinéticas de maior interesse a serem analisadas nos CN são a lipofilia e a biodisponibilidade sistêmica^{111,113,114}.

A lipofilia é considerada um determinante importante na solubilidade do CN, facilitando sua passagem pela membrana celular, assim como seu tempo de permanência no tecido nasal. Isto resulta em melhor ligação do CN a seu receptor (GR), aumentando as possibilidades de efeito clínico: maior e mais duradouro. Por outro lado, por serem menos solúveis em água estão sujeitos a maior eliminação pelo *clearance* mucociliar do epitélio nasal^{111,113,114}.

A maior permanência no tecido nasal leva a maior possibilidade do risco local de eventos adversos. Os CN com maior lipofilia em ordem decrescente são: FM, CIC, FF, DPB e BUD^{113,114}.

A biodisponibilidade sistêmica é um fator de segurança de grande importância na terapia com CN. O termo biodisponibilidade é em geral aplicado à velocidade e extensão da entrada do fármaco na circulação sistêmica. Os CN são absorvidos da mucosa nasal para a circulação sistêmica em 30% a 50%. Na realidade este índice de absorção depende das condições da mucosa, do seu suprimento sanguíneo e da presença de edema. Por volta de 50% a 70% da dose aplicada de CN é deglutida e absorvida no estômago. Os efeitos sistêmicos dependem da dose absorvida pela mucosa nasal somada à dose absorvida da porção deglutida além da efetividade de sua metabolização na primeira passagem pelo fígado. Os CN mais novos, como o FF, o FM e a CIC apresentam uma extensa metabolização ao passarem pelo fígado (>99%)¹¹⁴.

A porção do corticosteroide disponível na corrente sanguínea liga-se em sua maior parte a proteínas plasmáticas, diminuindo a possibilidade de efeitos adversos. A nova geração de CN exibe alta afinidade de ligação às proteínas plasmáticas: FF, FM e CIC ligam-se em 99%; FP em 90%, BUD em 88% e BDP em 87%, o que afeta sua biodisponibilidade sistêmica¹¹⁵.

A droga ideal deveria apresentar alta lipofilia, baixa disponibilidade sistêmica e *clearance* sistêmico rápido.

Tabela 9 Corticosteroides de uso tópico nasal.

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

4.7.2.5.1. Doses e efeitos adversos

Os CN são utilizados na prática clínica desde 1973, e baseado em inúmeros estudos clínicos são considerados seguros para utilização desde a faixa pediátrica. Apesar disso, mesmo em pequena escala, todos os CN são absorvidos sistemicamente em alguma quantidade e podem exibir efeitos adversos, na dependência da dose e da formulação empregadas¹¹⁶.

Os efeitos dos CN em crianças e em gestantes são semelhantes aos observados em pacientes adultos. Entretanto, a utilização dos CN em gestantes exige maior ponderação, uma vez que há sempre a preocupação com a embriogênese. A BUD é o único CN que entra na categoria B para utilização na gravidez, com a ressalva da prescrição na menor dose e tempo possíveis¹¹⁶.

Devido às suas propriedades farmacocinéticas, o aumento nas doses dos CN não garante sempre aumento na eficácia, mas podem aumentar o risco de efeitos indesejáveis (índice terapêutico)¹¹³. Em geral a dose recomendada do CN varia de uma a duas instilações em cada narina, até duas vezes ao dia, conforme o produto e a intensidade dos sintomas. Não exceder a dose final de 400mcg (ou 440mcg) por dia. Observar que se o paciente recebe corticosteroide por outra via, uma vez que a associação de RA e asma é frequente, a dose final deve ser somada.

Os principais efeitos colaterais relacionados ao uso de CN são locais e podem ser observados com qualquer dos produtos utilizados. Estes efeitos são dependentes da dose empregada e da técnica de aplicação. Para a profilaxia de efeitos adversos locais, os pacientes devem ser orientados a não direcionar o jato para o septo nasal (em especial no caso de aerossóis), com o intuito de se evitar lesões locais e sangramentos. Há indícios de que preparações contendo propilenoglicol e cloreto de benzalcônio (conservantes) podem resultar em irritação da mucosa nasal e disfunção ciliar, respectivamente. Estes estudos não foram confirmados^{6,115,116}.

Em relação aos efeitos adversos sistêmicos, podem ocorrer de acordo com a dose utilizada e dependendo da farmacocinética do produto, como exposto anteriormente (Quadro 5).

O paciente, após iniciar o tratamento com CN, deve ser avaliado no máximo em 8 semanas e uma vez estabilizado, a menor dose de CN suficiente para mantê-lo controlado deverá ser mantida. O tempo de utilização do CN vai depender da resposta clínica às reavaliações do paciente. Esta resposta depende da gravidade da rinite, do tempo da

doença, das comorbidades associadas, além da aderência ao tratamento. A tendência atual é da recomendação do uso para o controle dos sintomas, sendo o paciente liberado da utilização por alguns períodos do ano.

Vale a ressalva da não utilização de outros corticosteroides que não os originalmente listados para uso tópico nasal em crianças. Um exemplo é a prescrição de dexametasona para uso nasal. Este corticosteroide tem baixa afinidade de ligação ao receptor e sua atuação vai ocorrer pela porção deglutida, ou seja, por ação sistêmica, com grande possibilidade de efeitos adversos (Quadro 5).

4.7.2.6. Associação corticosteroide e anti-histamínico para uso tópico nasal

Recentemente, a associação de anti-H1 (cloridato de azelastina, 137 mcg/jato) e CN (propionato de fluticasona, 50 mcg/jato) para uso tópico, em dispositivo único, foi acrescentada ao arsenal terapêutico para o tratamento da rinite alérgica¹¹¹. Indicada para pacientes maiores de 12 anos de idade, com sintomas persistentes moderados ou graves e sem controle com anti-histamínicos e/ou CN^{104,118,119}, mostrou-se eficaz e segura em crianças a partir dos quatro anos de idade^{120,121}.

Em pacientes (maiores de 6 anos) com RA sazonal não controlada com os esquemas habituais, a associação mostrou-se mais eficaz do que a fluticasona e a azelastina, administradas como monoterapia, isoladamente por duas semanas¹¹⁷. A redução do escore total de sintomas nasais ocorreu de modo mais intenso e precoce (primeiro dia) entre os tratados com a associação, mesmo entre os pacientes com formas mais graves de RA¹²¹. Nesse estudo 75% dos pacientes apresentaram redução dos sintomas, houve impacto positivo na qualidade de vida e na adesão ao tratamento do grupo tratado com a combinação de drogas¹¹⁷. O mesmo foi observado empregando-se escala analógica visual¹²².

Não houve perda de ação terapêutica da associação com o seu uso por tempo prolongado, um ano¹²³. A incidência de eventos adversos não foi diferente da observada com os pacientes tratados com placebo. Até o momento não há dados suficientes sobre segurança de seu uso em mulheres grávidas ou que estão amamentando^{98,99,100,101,102,103,117,123}.

4.7.2.7. Cromoglicato dissódico

Possui ação estabilizadora sobre a membrana de mastócitos e, conseqüentemente, impede a liberação dos mediadores químicos estocados nestas células durante a reação alérgica. É condição essencial para sua eficácia o uso contínuo, de forma profilática, antes da exposição ao alérgeno, uma vez que sua utilização apenas durante a crise alérgica não alivia os sintomas⁹. São superiores ao placebo, porém muito menos eficazes quando comparados aos anti-H1 e os CN, no controle da rinorreia, espirros e prurido nasal, além de pouco atuar sobre a obstrução^{2,124}.

Como principal vantagem, apresenta excelente perfil de segurança tornando-se uma alternativa terapêutica aceitável para lactentes, faixa etária em que os CN não são liberados^{2,124}. Atualmente, encontra-se disponível em nosso meio em formulações de soluções para uso tópico nasal a 2% e 4%. Devido à sua curta meia-vida, deve ser administrado de 4 a 6 vezes ao dia, o que dificulta a adesão ao tratamento.

Quadro 5 Efeitos colaterais dos GCs para uso tópico nasal.

Efeitos locais	Efeitos sistêmicos
Irritação local	Interferência no eixo HPA*
Sangramento	Efeitos oculares
Perfuração septal	Efeitos sobre o crescimento
	Reabsorção óssea
	Efeitos cutâneos

* Hipotálamo-hipófise-adrenal

4.7.2.8. 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 nasal¹²⁵.

O montelucaste de sódio (MS) é 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 RA¹²⁶⁻¹²⁸. Como já referido em seção anterior, alguns estudos mostram que os ALTs têm eficácia comparável aos anti-histamínicos orais, enquanto outros indicam que estes medicamentos são menos eficazes que os Anti-H1 e também aos corticosteroides tópicos nasais no tratamento da RA¹²⁹⁻¹³¹.

Embora o MS não seja a primeira escolha para o tratamento de pacientes com RA, tem sido apontado como uma alternativa terapêutica para os pacientes com asma e rinite alérgica concomitante¹³² e naqueles com dificuldade de adesão aos regimes de tratamento com medicação tópica nasal. Além disso, podem ser considerados nos casos de rinosinusite crônica com polipose nasal, na doença respiratória exacerbada por aspirina (AERD), onde a expressão exacerbada da LTC4 sintetase, leva à produção excessiva de LTs e exacerbção da rinite e/ou rinosinusite. Apesar do nível de evidência limitado, os ALTs parecem melhorar os sintomas e o escore tomográfico destes pacientes¹³³. O MS é disponível nas seguintes apresentações: 4 mg (sachê de pó granulado ou comprimido mastigável) para crianças entre 6 meses e 5 anos; 5 mg (comprimido mastigável) para crianças entre 6 e 14 anos e 10 mg (comprimido) para ≥ 15 anos.

OMS é bem tolerado e as reações adversas a ele associadas em geral são leves e não requerem a descontinuação do tratamento. Entre os efeitos adversos destacam-se: dor abdominal, cefaleia, sonolência, agitação entre outros¹³².

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

Recentemente uma associação entre um anti-H1 e um antagonista dos receptores de leucotrienos (levocetirizine 5 mg + montelucaste de sódio 10 mg) para indivíduos maiores de 18 anos foi disponibilizada para uso¹³⁴. Estudos em adultos mostram que a terapia combinada é superior a ambas as medicações quando administradas de modo isolado^{129,131}.

4.7.3. Imunoterapia alérgeno específica

A imunoterapia alérgeno específica (ITE) foi introduzida por Noon há mais de 100 anos¹³⁵ e permanece como o único tratamento modificador da evolução natural da doença alérgica¹³⁶. Além disso, proporciona benefícios duradouros após a sua descontinuação¹³⁷, previne a progressão da doença, incluindo o desenvolvimento de asma^{138,139}, bem como o desenvolvimento de novas sensibilizações¹⁴⁰⁻¹⁴².

Atualmente, a ITE utilizada no tratamento da RA é administrada por via subcutânea (SCIT) ou sublingual (SLIT). As principais limitações da SCIT são os inconvenientes

de aplicações injetáveis semanais, a longa duração do tratamento e o risco de eventos adversos. Estas questões levaram ao desenvolvimento da SLIT, que se tornou amplamente utilizada na Europa na última década¹⁴³.

A ITE é recomendada no tratamento de adultos e crianças (≥ 5 anos) com RA intermitente moderada/grave e em todas as formas persistentes^{144,145}. Estudos duplo-cegos, placebo-controlados demonstraram redução significativa dos escores de sintomas nasais e oculares, da necessidade de medicamentos e melhora da qualidade de vida nestes pacientes¹⁴⁶. Pesquisas de farmacoeconomia evidenciaram também uma clara vantagem da ITE sobre a terapia medicamentosa¹⁴⁷. A indicação da ITE deve estar fundamentada na comprovação da sensibilização alérgeno específica por métodos *in vivo* ou *in vitro*, na relevância do(s) alérgeno(s) no desencadeamento de sintomas, na impossibilidade de evitar a exposição ao(s) alérgeno(s) e na disponibilidade de extrato alérgico padronizado e comprovadamente eficaz.

4.7.3.1. Eficácia da imunoterapia subcutânea e sublingual

A eficácia global da SCIT para a RA, incluindo parâmetros clínicos e imunológicos, foi confirmada por meta-análise Cochrane, que revisou 1.111 estudos publicados entre 1950 e 2006 e selecionou para análise 51 estudos, incluindo 2.871 pacientes (148). A melhora clínica pode ser observada logo após o paciente atingir a dose de manutenção¹³⁶.

A primeira meta-análise que avaliou a eficácia da SLIT em pacientes com RA analisou 22 estudos incluindo 979 pacientes e sendo observada redução significativa dos sintomas e do uso de medicamentos¹⁴⁹. Outra meta-análise realizada com população pediátrica, incluindo 10 estudos e 484 pacientes, demonstrou redução significativa de escores de sintomas e uso de medicação no grupo SLIT versus o grupo placebo e apontou para maior eficácia da SLIT com extratos de pólenes quando comparada à realizada com ácaros da poeira¹⁵⁰.

A má resposta à ITE pode ser devido a várias razões, incluindo: 1) novas sensibilizações alérgicas (ex.: gato), 2) exposição mantida a desencadeantes não-alérgicos (ex.: tabagismo passivo), 3) não inclusão de alérgenos relevantes e 4) doses e/ou padronização inadequadas¹³⁶.

4.7.3.2. Efeitos imunológicos

Os níveis de IgE específica contra o(s) alérgeno(s) aumentam inicialmente e decrescem aos níveis pré-tratamento durante a fase de manutenção. A ITE induz anticorpos específicos da classe IgG4 contra o(s) alérgeno(s), que atuam como anticorpos bloqueadores. Estes anticorpos são capazes de prevenir a ligação de complexos alérgeno-IgE a células B e células dendríticas (DC). As modificações no número de células T surgem durante a fase inicial da ITE e precedem o aumento nas concentrações de IgG alérgeno-específicas, que atingem o pico em 3 meses. Durante a imunoterapia a tolerância é induzida pela geração de células T reguladoras (Treg) alérgeno-específicas, que suprimem a resposta proliferativa e de citocinas contra o(s) alérgeno(s) em questão. As células Treg caracterizam-se pela secreção de IL-10 e TGF- β . A ativação de células Treg inibe a ativação mediada por células T e B e a resposta T

específica contra o alérgeno. Estes efeitos em células Treg podem ser mensurados após 6 meses de ITE^{147,151,152} (Figura 3). Há significativa correlação entre a melhora dos sintomas e o aumento de células Treg durante a ITE¹⁵³.

4.7.3.3. Métodos de Imunoterapia Específica (ITE)

• Vias de administração

A via subcutânea tem sido o método predominante de administração da ITE. Contudo, nas últimas duas décadas, a administração de extratos por via sublingual vem aumentando, especialmente na Europa. No presente, estão em investigação as vias epicutânea e intralinfática¹⁵⁴.

• Regimes de administração

O esquema convencional da SCIT consiste na aplicação de extratos alergênicos não modificados em doses e concentrações progressivas por aplicações semanais (fase de indução), seguidas de doses de manutenção, a cada 4 a 8 semanas. A fase de indução pode ser reduzida pelo uso de esquemas *rush* ou *cluster*. Estes implicam em maior risco de reações sistêmicas. Na SLIT o período de indução é mais curto e pode ser dispensado (154).

• Duração do tratamento

A duração recomendada da ITE é de 3 a 5 anos. Estudos prospectivos da SCIT com extratos de pólenes e ácaros da

poeira sugerem que 3 anos de imunoterapia produzem remissão prolongada dos sintomas após a descontinuação do tratamento^{155,156}. Estudo prospectivo da SLIT com extratos de ácaros em pacientes com rinite alérgica demonstrou remissão por 7 e 8 anos, com 3 e 4 anos de AIT, respectivamente¹⁵⁷.

• Seleção de alérgenos

A utilização de alérgenos relevantes é o principal fator para a eficácia da imunoterapia. A seleção do(s) alérgeno(s) relevante(s) deve ser baseada na combinação da história clínica e resultados dos testes cutâneos ou *in vitro*. A utilização de métodos de diagnóstico resolvido por componente (CRD) pode ser útil para excluir alérgenos com reatividade cruzada¹⁵⁴.

4.7.3.4. Contraindicações clínicas

As contraindicações à ITE podem ser absolutas ou relativas e sua administração a um paciente com contraindicação relativa pode ser justificada, desde que os benefícios esperados sejam superiores aos riscos. Recentemente, publicou-se posicionamento sobre as contraindicações clínicas para a ITE¹⁵⁸. No Quadro 6 encontram-se descritas as contraindicações absolutas e relativas para a prescrição de SCIT e SLIT com extratos de aeroalérgenos em pacientes com RA.

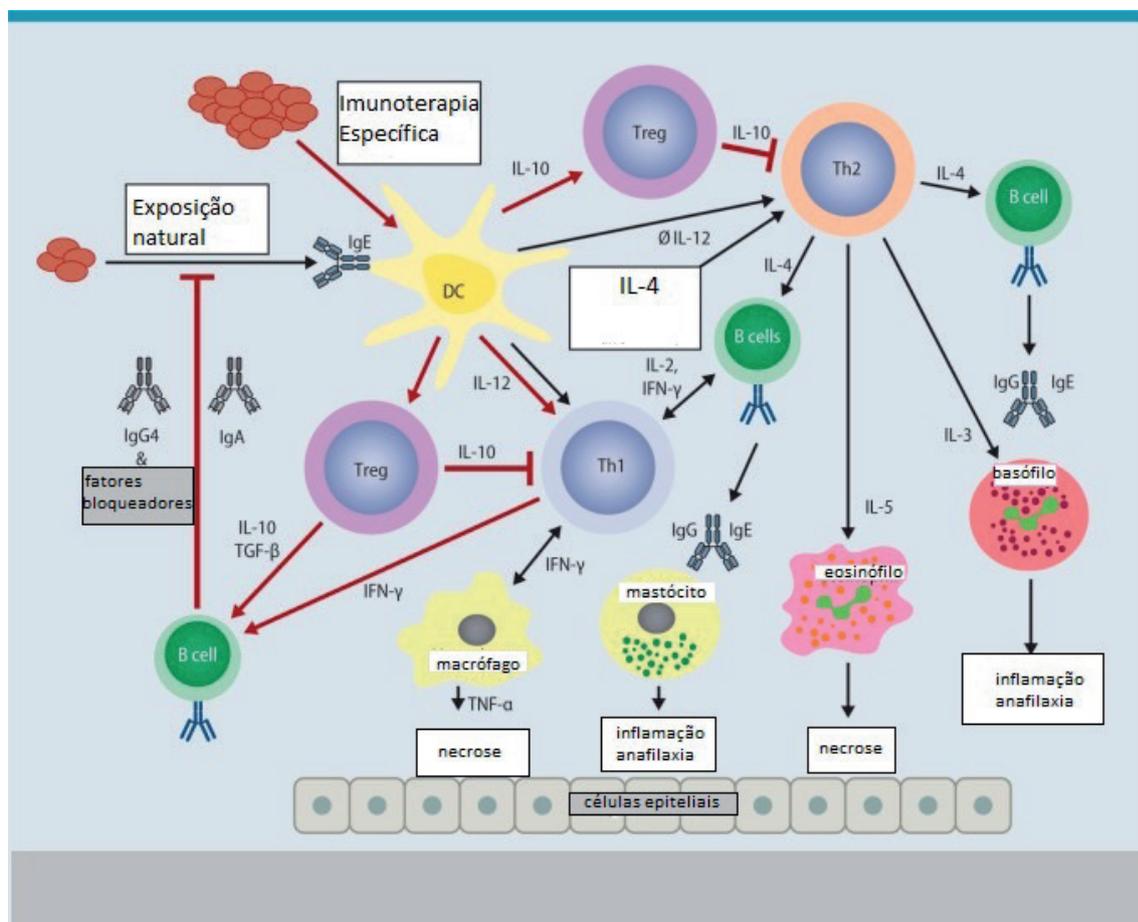


Figura 3 Efeitos imunológicos durante a imunoterapia. Adaptado de: Pfaar O, Bachert C, Buffe A et al. *Allergo J Int* 2014; 23: 282-319.

Quadro 6 Contraindicações absolutas e relativas para ITE com aeroalérgenos.

Contraindicações absolutas	Contraindicações relativas
Asma não controlada	Asma parcialmente controlada
Doença autoimune ativa	Doença autoimune em remissão
Neoplasia maligna	Uso de beta-bloqueadores
Gravidez (início da ITE)	Doenças cardiovasculares
Crianças < 2 anos	Crianças entre 2 e 5 anos
AIDS	Infecção pelo HIV (classificação A e B; CD4>200 células/mm ³)
	Doenças psiquiátricas
	Infecções crônicas
	Imunodeficiências
	Uso de imunossupressores

4.7.3.5. Segurança da imunoterapia subcutânea e sublingual

As reações adversas à SCIT podem ser locais ou sistêmicas. As reações locais são frequentes, sendo estimado que ocorram em 26% a 82% dos pacientes e em 0,7% a 4% das doses aplicadas. Os resultados de estudos retrospectivos indicam que as reações locais são um preditor fraco de reação sistêmica subsequente em uma nova aplicação^{136,154}.

O risco de reações sistêmicas graves com a administração adequada da SCIT é muito baixo, entretanto reações quase fatais e fatais podem ocorrer. A prevalência de reações graves em pacientes recebendo imunoterapia convencional é inferior a 1% e em pacientes recebendo imunoterapia *rush* é de aproximadamente 34%. A incidência de reações sistêmicas é variável entre 5% e 7%, sendo que a maior parte das reações é de intensidade leve a moderada. A incidência de reações sistêmicas por aplicações é estimada na faixa de 0,06% a 1%, sendo que a incidência de reações quase fatais é estimada em 1 por milhão e das reações fatais em 1 por 2,5 milhões^{154,159}.

Uma das potenciais vantagens da SLIT com relação à SCIT é a maior segurança. Revisão avaliou a segurança da SLIT e analisou 66 estudos, 4.378 pacientes e 1.181.000 doses. Não houve fatalidade, embora tenham ocorrido 14 eventos adversos graves. As reações na mucosa oral são comuns, afetando cerca de 30% a 70% dos pacientes e ocorrendo mais frequentemente na fase de indução. Os eventos adversos moderados incluem sintomas gastrointestinais, rinoconjuntivite, urticária ou a combinação destes sintomas. Em análise revisando dados de 41 estudos, a taxa global de reação à SLIT foi estimada em 2,7 por 1.000 doses e de reação sistêmica em 0,056% das doses administradas¹⁶⁰. Assim sendo, embora a SLIT não apresente 100% de segurança, parece ser mais segura do que a SCIT.

4.7.4. Solução salina

Durante séculos a lavagem nasal com soluções salinas tem sido empregada como coadjuvante no tratamento de afecções nasais agudas e crônicas. Por ser método barato, prático e bem tolerado tornou-se muito difundido, e nos últimos anos houve interesse crescente em se estudar os mecanismos pelos quais o seu uso pode atuar nas diferentes doenças do nariz e seios paranasais.

O principal e mais claro mecanismo de ação é a limpeza das cavidades nasais. O uso da solução salina facilita a remoção de secreções patológicas, promovendo consequentemente alívio sintomático aos pacientes¹⁰⁸.

No caso específico das rinites inflamatórias e alérgicas, a lavagem nasal também promove a remoção de mediadores inflamatórios presentes no muco nasal, atuando assim na melhora do quadro. Esta mesma limpeza também pode eliminar alérgenos presentes na cavidade nasal, diminuindo assim o estímulo alérgico¹⁰⁸.

A solução salina isotônica deve ser utilizada 1 a 2 vezes ao dia, como tratamento adjuvante na RA^{161,162}. A observação clínica recomenda a lavagem nasal prévia antes da aplicação de outros medicamentos tópicos nasais.

4.7.5. Imunobiológicos

A introdução de anticorpos monoclonais humanos ou humanizados no tratamento da asma tem aberto o caminho para sua utilização em outras doenças, como urticária crônica, rinosinusite crônica, polipose nasal e RA. Terapêuticas direcionadas para citocinas IL-4, IL-5 e IL-13 têm demonstrado eficácia consistente especialmente em pacientes mais atópicos com evidência de inflamação tipo Th2 estabelecendo os parâmetros para a medicina de precisão^{163,164}. Terapêutica anti-eosinofílica reduz exacerbações e necessidade de corticosteroide sistêmico em pacientes com asma eosinofílica^{165,166}.

A identificação de diferentes vias moleculares que têm significado clínico contribuiu para estabelecer os alvos do tratamento e levou à identificação dos endotipos descritos em asmáticos e que poderiam muito bem ser transferidos à RA¹⁶⁷. Agentes biológicos são sintetizados por organismos vivos e direcionados contra um determinante específico, por exemplo, uma citocina ou seu receptor¹⁶⁸.

Em doenças alérgicas, estes são alguns alvos contra os quais foram desenvolvidos imunobiológicos que são: IgE, citocinas promotoras de resposta Th2 como IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31, e TSLP, receptor para quimiocinas CCR4 e moléculas de superfície e adesão CD2, CD11a, CD20, CD25, CD52, e ligante OX40. No entanto, há poucas evidências de uso de biológicos em RA.

4.7.5.1. Anti IgE

Ensaio randômico em RA sazonal mostraram que durante a estação de pólen, pacientes com níveis baixos de IgE livre tiveram menos sintomas, necessitaram menos medicação de resgate e tiveram menos dias com sintomas nasais e oculares quando tratados com anti-IgE^{163,169}.

Em japoneses com alergia ao pólen de cedro, o omalizumabe reduziu significativamente sintomas nasais e oculares e a necessidade de medicação durante a estação do pólen. Este estudo mostrou correlação direta entre níveis baixos de IgE circulante livre e a redução de sintomas^{164,170}.

A re-administração de omalizumabe foi bem tolerada e não induziu a formação de anticorpos contra a medicação, portanto não se mostrou imunogênico¹⁷⁰.

Além disso, a combinação de anti-IgE e ITE reduziu o índice de reações sistêmicas à imunoterapia¹⁷¹⁻¹⁷³. Em RA perene os resultados foram semelhantes mostrando benefício com anti-IgE. Pacientes com asma e RA perene tiveram melhora na qualidade de vida e redução de exacerbações de asma com a adição de omalizumabe ao tratamento da asma e da RA^{174,175}.

Em pacientes com asma e polipose nasal, com e sem alergia, omalizumabe em 16 semanas promoveu redução tomográfica e endoscópica dos pólipos, além de melhora da qualidade de vida, da asma e dos sintomas nasais, obstrução, rinorreia e olfato. Mesmo os pacientes sem alergia também se beneficiaram com o omalizumabe¹⁷⁶.

A adição de omalizumabe à ITE, comparando-se à imunoterapia isolada, aumentou a eficácia deste tratamento e reduziu o risco de reações sistêmicas em adultos e em crianças^{171,177}.

Metanálise de estudos até 2013 avaliou a eficácia e segurança de omalizumabe em pacientes com RA não controlada. O tratamento com omalizumabe foi significativamente associado a alívio de sintomas, redução em medicação de resgate e melhora da qualidade de vida em pacientes com rinosinusite alérgica¹⁷⁸.

4.7.5.2. Outros imunobiológicos

Estudo de fase 1b de segurança, tolerabilidade e farmacocinética de quilizumabe, biológico com alvo ao receptor para IgE em células B, mostrou em pacientes com RA, redução dos níveis séricos de IgE total e específicas, além de perfil de segurança aceitável¹⁷⁹.

A IL-5 é promotora da diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos, que têm papel central na inflamação alérgica da rinite e da sinusite. Anticorpos monoclonais para IL-5 (mepolizumabe, reslizumabe) ou dirigidos para seu receptor (benralizumabe) foram testados em asma. Mepolizumabe está comercializado para tratamento da asma e foi incluído na diretriz internacional *Global Initiative for Asthma*¹³².

Estudos iniciais com anti-IL-5 em pacientes com rinosinusite crônica e polipose nasal indicaram redução de pólipos em 50% dos pacientes, e nestes houve diminuição de indicadores de inflamação tipo 2 (Th2) na secreção nasal. No entanto, não há descrição de efeitos sobre os sintomas de rinite^{180,181}.

Dupilumabe, anticorpo monoclonal humano dirigido à subunidade alfa do receptor de IL-4, usado para ação de ambas IL-4 e IL-13, está comercializado e com evidências de efetividade para tratamento da asma, dermatite atópica, sinusite crônica e polipose nasal¹⁸²⁻¹⁸⁵.

Em atópicos há expressão aumentada do fator de transcrição GATA-3 essencial para diferenciação e ativação dos linfócitos Th2. Foi desenvolvido medicamento com ação enzimática que catalisa especificamente GATA-3 com a consequente redução de produção de citocinas Th2. O medicamento foi testado em asmáticos e atenuou as respostas imediatas e tardias após a provocação com alérgeno, acompanhadas de redução na eosinofilia no escarro e de níveis de IL-5 no plasma. Esta abordagem pode ser aplicada futuramente em pacientes com RA¹⁸⁶.

ILC2 produz citocinas Th2 quando estimulada por IL-33 e TSLP, o que é uma oportunidade terapêutica o bloqueio destas citocinas para tratar asma e RA, embora não tenham sido estudadas com desfecho primário de controle da rinite.^{187,188}

Uma combinação de biomarcadores pode ser adequada para predizer endotipos diferentes, de gravidade da inflamação e possivelmente a resposta a estas abordagens terapêuticas com biológicos em doenças alérgicas¹⁸⁹. Biológicos incluindo anti-IL-5, anti-IL4/13 e anti-IgE foram estudados em pacientes com diferentes condições, mas a eficácia não ocorreu em todos eles. O alvo destes biológicos são moléculas específicas que participam dos mecanismos patogênicos da asma, RA, dermatite atópica e sinusite crônica. O que se espera é o controle das doenças pela redução da inflamação imunológica e da produção de anticorpos IgE. Há necessidade de estudos delineados para avaliar a ação destes recursos terapêuticos com desfecho primário a RA¹⁹⁰.

4.8. Avaliação do controle clínico

de modo semelhante ao observado em diversas doenças crônicas, como a asma e a urticária crônica, o conceito de controle clínico na rinite tem sido valorizado nos últimos anos. Este conceito pode ser definido como o nível no qual os objetivos do manejo da doença são alcançados pelo tratamento instituído⁷⁸. Diferentemente do nível de gravidade da doença, critério classicamente empregado para definir o tratamento da RA², o controle da RA parece ser um critério mais adequado para nortear o seu tratamento⁷⁸.

A avaliação do controle da doença deve ser personalizada e nada substitui o seguimento adequado da RA no contexto da relação médico-paciente, contudo, diversos instrumentos já foram empregados e validados para avaliar o controle da RA. Estes instrumentos foram desenvolvidos com o objetivo de auxiliar a avaliação do controle da rinite por médicos e/ou atuar na triagem de pacientes não controlados na atenção primária^{78,191}. Os principais instrumentos existentes são descritos a seguir.

4.8.1. Escala visual analógica

A escala visual analógica (EVA) é um instrumento simples e rápido que permite a avaliação da gravidade da rinite e a eficácia do seu tratamento^{4,192}. Este instrumento foi empregado em diversos ensaios clínicos como medida de desfecho de intervenções. Usualmente é questionada a avaliação do paciente sobre o desconforto ou incômodo causado pela RA na última semana, sendo a nota apontada por uma escala que varia de 0 a 100mm. Este instrumento foi recentemente proposto por algumas organizações e sociedades médicas como ferramenta para a auto-avaliação rotineira do paciente e como método auxiliar no manejo do tratamento farmacológico^{4,193}.

A EVA já foi validada em pacientes adultos com RA, apresentando correlação significativa com escore de sintomas nasais e questionário de qualidade de vida¹⁹⁴. Notas iguais ou superiores a 50mm indicam rinite grave ou de difícil controle e a menor diferença clinicamente relevante é de 23mm^{78,194}.

4.8.2. 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 RA e a asma.

4.8.2.1. Teste de Avaliação de Controle da Rinite - Rhinitis Control Assessment Test

O *Rhinitis Control Assessment Test* (RCAT) é um questionário simples 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 doença¹⁹⁵. Este questionário foi validado em adultos, mostrando-se confiável e reprodutível¹⁹⁵. O escore do questionário varia de 6 a 30 pontos e as notas iguais ou inferiores a 21 foram indicativas de não controle da rinite¹⁹⁵. 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 controlada¹⁹⁶.

4.8.2.2. Sistema de Escores de Controle de Rinite - Rhinitis Control Scoring System

O *Rhinitis Control Scoring System* (RCSS) é um escore simples que avalia a frequência e a intensidade dos quatro principais sintomas nasais (individualmente) e dos sintomas oculares (em conjunto) na última semana¹⁹⁷. O escore total é dado pela porcentagem de controle da rinite. Este escore foi validado em adultos, apresentando forte correlação com questionário específico de qualidade de vida e com escore de sintomas e moderada correlação com a VAS¹⁹⁷.

4.8.2.3. Teste de Controle de Rinite Alérgica - Allergic Rhinitis Control Test

O *Allergic Rhinitis Control Test* (ARCT) é um questionário autoaplicável de cinco itens que avalia, nas últimas duas semanas, o impacto da rinite nas atividades pessoais/profissionais, no sono, irritabilidade, uso de medicação adicional para rinite e a avaliação pessoal do paciente¹⁹⁸. O questionário foi validado prospectivamente em adultos e adolescentes mostrando ter boa sensibilidade para as mudanças clínicas. O escore de 20 (variação de 5 a 25) pontos foi definido como melhor ponto de corte para identificação de pacientes com rinite não controlada (valor preditivo positivo de 95% e negativo de 32%)¹⁹⁸.

4.8.2.4. Teste de Controle de Asma e Rinite Alérgica - Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test

O *Control of Allergic Rhinitis and Asthma Test* (CARAT) é um dos principais questionários que avaliam conjuntamente o controle da asma e da rinite alérgica¹⁹⁹. Este questionário, desenvolvido originalmente em português (cultura Portuguesa), apresentou elevada consistência interna e boa concordância com a avaliação médica¹³⁰. Uma versão pediátrica deste questionário (CARATkids) foi desenvolvida

para aplicação em crianças de seis a 12 anos e também apresentou boas propriedades psicométricas²⁰⁰, já tendo sido adaptada e validada para a cultura brasileira²⁰¹.

5. OUTRAS RINITES

5.1. Rinites infecciosas

Podem ser classificadas em agudas e crônicas. As agudas são as mais frequentes e na maioria dos casos é viral. É esperado que adultos apresentem de 2 a 5 episódios/ano enquanto crianças podem atingir cifras entre 7 e 10 episódios anuais.

Muitos microrganismos podem estar presentes no ar ambiental, sendo capazes de atacar a mucosa nasal. Normalmente, trata-se de um vírus e entre eles os rinovírus são responsáveis por 30% a 50% dos casos; 35% não são identificáveis; 20% a 50% são coronavírus, vírus da parainfluenza, adenovírus, enterovírus, vírus da influenza e o vírus sincicial respiratório. A maioria provoca exclusivamente uma rinite aguda, poucos provocam apenas inflamação da mucosa nasal como parte das suas manifestações.

Foi demonstrado que infecções de vias aéreas superiores causadas por rinovírus têm papel importante na etiologia da rinosinusite aguda, pela inflamação local, diminuição do transporte mucociliar, edema de mucosa e obstrução de óstios dos seios paranasais. Sofre influência importante do clima, principalmente do frio e de variações significativas da temperatura e da umidade.

As manifestações clínicas podem ser variáveis e comumente não há elevação de temperatura corporal ou complicações, tem resolução espontânea e o tratamento deve ser sintomático, composto por higiene nasal (lavagens ou gotas com solução salina), descongestionantes locais (por poucos dias) ou sistêmicos, analgésicos e antitérmicos, quando necessário.

A rinite viral aguda causada pelo vírus da influenza pode induzir sintomas de maior gravidade que os resfriados comuns, sendo usualmente acompanhada de febre, mal-estar, cefaleia e predispõe a complicações como infecção bacteriana secundária (rinosinusite, otite, pneumonia, etc).

Como o vírus da influenza (tipo A) sofre mutações frequentes, as campanhas de vacinação anuais minimizam o problema, mas não conseguem controlá-la completamente. Devido às possíveis complicações em crianças menores de 2 anos, pacientes idosos, pacientes com cardiopatia, nefropatas, hepatopatas, com doenças hematológicas, pneumopatia, com distúrbios metabólicos ou com imunodeficiência, incluindo a síndrome da imunodeficiência adquirida, recomenda-se a imunização anual antes do período de outono-inverno.^{202,203}

Deve-se suspeitar de possível complicação da rinite aguda viral para rinosinusite 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.²⁰⁴

5.2. Rinite eosinofílica não alérgica (RENA)

Acomete indivíduos acima dos 20 a 30 anos de idade, que apresentam sintomas perenes de rinite. A causa da rinite eosinofílica não-alérgica não está definida. Caracteriza-se pela presença de eosinofilia nasal, pelo desencadeamento

de sintomas por irritantes inespecíficos, associados a testes cutâneos negativos e níveis normais de IgE sérica²⁰⁵. Aproximadamente 30% dos pacientes com RENA têm pólipos nasais e em alguns casos podem representar um estágio inicial de reação idiossincrásica à aspirina²⁰⁶. Discute-se se alguns casos de RENA seriam, na verdade, RA local.

O tratamento baseia-se na remoção dos agentes irritantes da mucosa nasal, remoção cirúrgica dos pólipos nasais (se necessário) e corticosteroides tópicos nasais. Recomenda-se evitar o uso de ácido acetil-salicílico e de anti-inflamatórios não-hormonais correlatos.

5.3. Rinite hormonal

Alterações hormonais durante o ciclo menstrual, puberdade, gravidez, menopausa, assim como alterações endócrinas específicas, como hipotireoidismo e acromegalia, estão frequentemente associadas à rinite não-alérgica^{207,208}. Os estrógenos levam à congestão vascular no nariz, o que pode levar à obstrução nasal e/ou hipersecreção nasal. Beta-estradiol e progesterona aumentam a expressão dos receptores H1 da histamina no epitélio nasal humano e em células do endotélio vascular e induzem a migração de eosinófilos e/ou a sua degranulação. Por outro lado, a testosterona diminui a ativação e viabilidade eosinofílica²⁰⁹. Apesar das mudanças hormonais terem uma presumida etiologia na rinite gestacional ou também chamada rinite induzida pela gravidez²¹⁰ a fisiopatologia exata da rinite hormonal ainda não está totalmente esclarecida. O tabagismo parece ser o único fator de risco identificado para a rinite gestacional²¹¹.

5.4. Rinite induzida por fármacos

Muitos medicamentos podem causar sintomas nasais, principalmente obstrução nasal²¹². A rinite induzida por fármacos pode ser dividida em dois subgrupos: por eventos adversos de tratamentos sistêmicos e por abuso de descongestionante nasal, mais conhecida como rinite medicamentosa. Entre os eventos adversos de tratamentos sistêmicos podemos incluir uso oral prolongado de aspirina, ibuprofeno, e outros anti-inflamatórios não hormonais²¹³, betabloqueadores, sedativos, antidepressivos, contraceptivos orais, ou fármacos usados para o tratamento da disfunção erétil. Drogas peptidérgicas ativam os mastócitos pelo receptor *G-protein-coupled*, o receptor X2 relacionado ao mastócito *G-protein-coupled* (MRGPRX2), e esta interação pode ser responsável por algumas formas de rinite induzida por fármacos²¹⁴.

A rinite medicamentosa é induzida pelo uso prolongado de descongestionantes nasais, e a cessação do seu uso é recomendada.

5.5. Rinite por irritantes

Os sintomas deste tipo de rinite podem ser desencadeados pela inalação de diversos produtos químicos e gases, partículas de óleo diesel, fármacos, fatores físicos, como ar muito frio ou seco e exposição excessiva à luz. Quando tal reação ocorre em ambientes de trabalho, constitui a rinite ocupacional.¹⁵

Os agentes irritantes atuam diretamente sobre as terminações nervosas da mucosa, provocando mecanismos

reflexos, ou também vasodilatação intensa com transudação de líquido, decorrente do sistema nervoso autônomo parassimpático. Isto leva à obstrução nasal, rinorreia aquosa e espirros, que variam conforme o tipo e a concentração dos produtos inalados. Dependendo da substância, poderá haver degranulação de mastócitos por mecanismo imunológico ou não imunológico.⁶

A rinite provocada ou piorada por poluição incide cada vez mais nos centros urbanos com grande número de indústrias e veículos automotores. Os principais determinantes destes quadros são denominados poluentes extra-domiciliares: monóxido e dióxido de carbono, compostos de enxofre, de nitrogênio, compostos orgânicos, compostos halogenados, material particulado e ozônio. Partículas de óleo diesel levam a reação inflamatória crônica. Por serem irritantes de toda a mucosa respiratória, agravam doenças respiratórias das vias aéreas, contribuem para o aparecimento de novos problemas (se houver predisposição), por seu efeito cancerígeno ou mesmo potencializador alergênico. Tais poluentes podem causar danos à mucosa respiratória, mesmo quando seus níveis em suspensão no ar estiverem dentro do que se considera aceitável. Estas rinites pioram nos períodos de inversão térmica.⁶

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

O diagnóstico é feito pela história, e muitas vezes é difícil se identificar o agente causal. À rinoscopia anterior, o achado importante é a intensa congestão da mucosa, principalmente das conchas inferiores, com rinorreia intensa.

O tratamento visa afastar o indivíduo preventivamente das áreas poluídas e do contato com as substâncias irritantes. Podem ser usados medicamentos sintomáticos por via tópica ou sistêmica. Medidas de controle das fontes poluentes devem ser tomadas pelos órgãos governamentais competentes, com a colaboração da sociedade envolvida.⁶

5.6. Rinite gustativa ou associada à alimentação

A rinite gustatória é caracterizada por rinorreia aquosa que acontece após a ingestão de alimentos quentes ou condimentados ou apimentados. Acredita-se que seja induzida pelo reflexo gustatório associado ao sistema neural parassimpático peptidérgico hiperativo, não-colinérgico, não-adrenérgico²¹⁵.

5.7. Rinite emocional

É o quadro de rinite desencadeado, em indivíduos susceptíveis, quando em situações de estresse: sobrecargas psíquica, física, intelectual e emocional. Este distúrbio também aparece em outras situações, como no ato sexual,

e ocorre provavelmente por estimulação autonômica parassimpática. Alterações psiquiátricas podem mimetizar doenças, tais como a asma e a laringite estridulosa, incluindo-se a síndrome do pânico. Em forma de rinites, destacam-se os quadros de somatização, que nos casos mais graves, podem alterar a vida produtiva do paciente e se observam: desproporção entre a queixa e o achado físico; influência psicossocial importante no desencadeamento dos sintomas, por exemplo, por perda do emprego ou morte de parente com câncer de vias aéreas superiores, utilização inapropriada, excessiva de recursos médicos, paralela à resistência em procurar ajuda psiquiátrica.

O sintoma predominante é a obstrução nasal em decorrência de congestão da mucosa. Pode haver sintomas associados, tais como: rinorreia aquosa, alterações olfativas, ansiedade e depressão. O tratamento visa orientar maior equilíbrio entre trabalho e lazer, exercícios físicos e atividades visando relaxamento e autoestima. Medicamentos apropriados e orientação psiquiátrica podem ser necessários.

5.8. Rinite atrófica

5.8.1. Ozenosa

Caracteriza-se pela atrofia osteomucosa do nariz, principalmente das conchas, que leva à formação de crostas e secreção mucopurulenta, exalando mau cheiro. Sintomas e sinais como cefaleia, hiposmia, obstrução nasal e epistaxe podem estar presentes. A etiologia é desconhecida, atribuindo-se o processo infeccioso como secundário à *Klebsiella ozenae*.⁶

5.8.2. Secundária

A rinite atrófica secundária é um quadro distinto e de ocorrência rara, muitas vezes reversível. Pode ser resultado de tratamentos cirúrgicos radicais, por exemplo, exérese de tumores nasais ou turbinectomias muito amplas. Granulomatose crônica, rinossinusite crônica, traumatismo e radiação são causas que contribuem para o estabelecimento de rinite atrófica. O tratamento de ambas se faz com lavagem salina, associada a antibióticos locais e sistêmicos, e também estrógenos. Tratamentos cirúrgicos para rinite atrófica secundária visam estreitar a cavidade do nariz.⁶

5.9. Rinite secundária a variações anatômicas estruturais

Em algumas situações encontramos alterações estruturais que dificultam o resultado do tratamento do paciente com rinite. As principais são as seguintes: a) alterações da válvula nasal, b) desvio de septo, c) perfuração septal, d) hipertrofia óssea de conchas uni ou bilateral, e) degeneração polipoide de concha média, f) atresia coanal (uni e bilateral), g) hipertrofia acentuada de adenoides.

O exame do nariz com espéculo nasal é indispensável em todos os casos de rinite unilateral ou persistente. O ideal é complementar o exame pela endoscopia nasal, a qual tornará possível a identificação de alterações estruturais, sendo o tratamento dirigido para a correção da causa.⁶

5.10. Rinite idiopática

Até 50% dos pacientes com rinite não-alérgica não têm uma etiologia clara e conhecida como causadora dos sintomas nasais. Este tipo de rinite é chamado de rinite idiopática. O mecanismo chave envolvido na rinite idiopática é a hiperreatividade nasal²¹⁶. Recentemente, foi demonstrado que a substância P relacionada a neurônios nociceptivos está aumentada em pacientes com rinite idiopática, estando envolvida na sua fisiopatologia²¹⁷.

6. CONSIDERAÇÕES ESPECIAIS

6.1. Rinite alérgica local

A rinite alérgica local (RAL), inicialmente classificada como idiopática ou rinite não alérgica, é um fenótipo de rinite definido por quadro clínico similar ao da rinite, com resposta alérgica nasal em pacientes com teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) negativo e IgE sérica específica indetectável²¹⁸ (Figura 4).

Estudos têm demonstrado que os pacientes com RAL, desenvolvem sintomas de uma alergia local após exposição natural a alérgenos aos quais estejam sensibilizados, com produção local de IgE específica e liberação de mediadores inflamatórios e ausência de atopia sistêmica (clínica e laboratorial)²¹⁹⁻²²³. Pacientes de diferentes países, grupos étnicos e idades podem ser afetados. Piora da qualidade de vida e associação com conjuntivite e asma são frequentes²¹⁸.

A prevalência da RAL é pouco conhecida^{219,220,222,223}. A investigação de RAL entre pacientes classificados como tendo rinite idiopática ou rinite não alérgica é necessária para que possamos conhecer a real dimensão dessa doença entre nós. O diagnóstico de RAL é baseado na história clínica, demonstração de resposta positiva à provocação nasal com alérgeno e/ou detecção de IgE específica em secreção nasal²¹⁸. O quadro clínico da RAL é caracterizado por sintomas típicos de RA: espirros, coriza, prurido e obstrução nasal, frequentemente associados a sintomas oculares e resposta satisfatória a anti-H1 sistêmicos e corticosteroide tópico nasal²²³. De acordo com a intensidade, frequência dos sintomas e sua repercussão sobre as atividades do dia a dia, a RAL pode ser classificada como classicamente em: sazonal, perene e profissional ou ainda em persistente e intermitente (leve, moderada-grave)²²⁴.

A maioria dos pacientes com RAL manifesta rinite persistente com intensidade moderada-grave²²⁵, frequentemente associada à conjuntivite (25% a 57%) e asma (33% a 47%)^{204,205}. A RAL não é restrita a adultos, pois estudos documentaram que 35% dos pacientes com RAL tinham entre 14 e 20 anos de idade^{226,227}.

Os TPN são fundamentais para o diagnóstico da RAL e podem ser realizados com um único alérgeno ou com vários. Recomenda-se evitar o uso de corticosteroides tópicos nasais (4 semanas), anti-H1 sistêmicos (2 semanas) e vasoconstritores nasais (1 semana) antes da sua realização (210). Durante o desencadeamento deve-se avaliar sintomas (crise aguda de rinite alérgica), se possível a determinação das concentrações de triptase, IgE específica e proteína catiônica eosinofílica no muco nasal, após 15 minutos, 1 hora, 2 horas, e 24 horas^{218,228}. Os sintomas aparecem

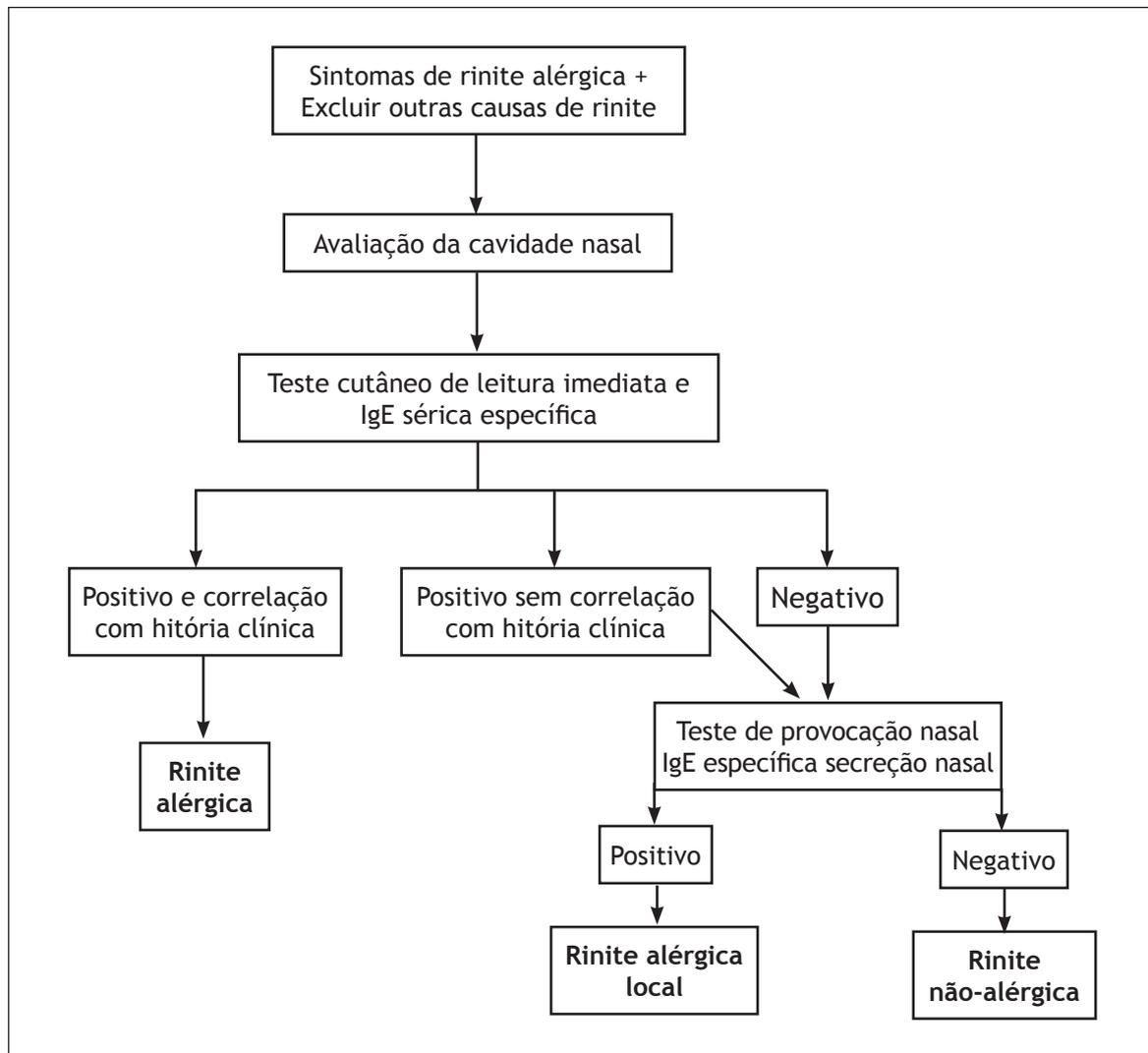


Figura 4 Abordagem diagnóstica da rinite alérgica local.⁴⁵

em poucos minutos, assim como os níveis de triptase. Os níveis de IgE específica e da proteína catiônica eosinofílica encontram-se aumentados em 24 horas^{221,222}.

O tratamento da RAL não difere do da RA²²⁸. Os sintomas de RAL tendem a diminuir com o uso de corticosteroides tópicos nasais, podendo haver também boa resposta com a administração de anti-H1 sistêmicos^{218,228}.

Uma vez identificado o agente etiológico responsável pela RAL por teste de provocação nasal, deve-se instituir medidas de controle de exposição ao mesmo, bem como, se necessário, programar tratamento com ITE^{224,229}.

Estudo observacional com ITE com polen de gramíneas²²⁵ e outro duplo cego, controlado por placebo com *D.pteronysinus* demonstraram efeito clínico significativo (redução de sintomas, exacerbações, consumo de medicamentos, melhora da qualidade de vida) e imunológico da ITE em pacientes com RAL^{228,229}.

6.2. Criança

O termo rinite é amplo e definido como um processo inflamatório do epitélio nasal e se caracteriza por pelos menos dois sintomas nasais: rinorreia, obstrução, espirros e prurido. De maneira geral as rinites nas crianças podem ser classificadas em três categorias: rinites infecciosas, alérgicas ou não infecciosas e não alérgicas, que muitas vezes podem coexistir (Figura 5)²³.

Rinites virais podem ocorrer já nas primeiras semanas de vida, tornando-se mais frequentes quando há o contato com outras crianças em creches, escolas e com seus irmãos. Nos primeiros anos de vida a frequência média de infecções virais pode atingir até 10 resfriados ao ano, nos pré-escolares 8 e nos escolares 4. As infecções bacterianas secundárias podem ocorrer em menos de 2% desses episódios virais, mas podem prolongar a rinite por várias semanas.

Por outro lado, considerando-se que os seios paranasais estão anatomicamente integrados às cavidades nasais, este processo inflamatório poderia constituir uma rinosinusite. Rinites de natureza viral com duração maior do que 7 a 10 dias sugerem fortemente essa complicação. Crianças com rinite alérgica têm frequência elevada de infecções de vias aéreas superiores, que tendem a agravar a rinite e podem acarretar complicações²³.

A rinite desencadeada por aeroalérgenos é pouco observada até os 4 anos de vida, sendo difícil de ser diferenciada das rinites infecciosas. Com o avançar da idade há um progressivo aumento de sua incidência, atingindo seu pico entre o período de adolescência e adulto jovem. Segundo o estudo ISAAC, conduzido no Brasil, a prevalência média do diagnóstico de rinite foi de 19,9% para crianças de 6 a 7 anos. Em crianças que apresentem rinosinusites infecciosas, otites médias e tonsilites recorrentes é importante a avaliação de uma causa alérgica ou de uma deficiência imunológica⁴⁰.

O diagnóstico diferencial das rinites na criança deve incluir para os lactentes a estenose ou atresia de coanas, nos pré-escolares a hipertrofia das adenoides, corpo estranho, fibrose cística se associada à polipose e discinesia ciliar, enquanto nos adolescentes a rinosinusite e desvios do septo podem predominar^{23,40}.

As rinite idiopática e a rinite eosinofílica não-alérgica (RENA) são pouco frequentes na infância, assim como a polipose nasal. Entretanto, a sua presença torna obrigatória a exclusão diagnóstica de fibrose cística. A intolerância ao ácido acetilsalicílico (idiosincrasia) ocorre mais comumente em adolescentes e adultos jovens. A RA pode ser desencadeada por alimentos, mas é muito pouco frequente como sintoma exclusivo^{23,40}.

Estudos recentes têm mostrado a presença da RAL também em adolescentes e sua evolução para RA não é uma constante. Rondon e colaboradores em estudos epidemiológicos mostraram que 35% dos casos de RAL ocorreram em adolescentes entre 14 e 20 anos de idade

e a porcentagem de casos com evolução para RA ocorreu em apenas 6,8% dos casos, concluindo que podemos estar diante de duas entidades diferentes e não apenas etapas de uma mesma doença^{225,226}. (Figura 5)

6.3. Idoso

Aproximadamente 30% dos idosos apresentam algum tipo de rinite²³⁰. São os mesmos tipos de rinites que nas outras faixas etárias, contudo com prevalências diferentes. Destacamos a RA, os quadros irritativos (rinite não alérgica), mistos, a rinite atrófica e por uso de medicamentos dentre outras²³¹.

Com o avanço da idade surgem alterações anatômicas e funcionais que contribuem para o agravamento dos sintomas nasais. A flacidez do tecido conectivo nas cartilagens nasais compromete o fluxo aéreo²³¹. Distúrbios mucosos comprometem o aquecimento e umidificação do ar inspirado levando à formação de crostas, sensação de secura nasal e de irritação local²³¹. Alterações nas características viscoelásticas tornam o muco mais viscoso gerando a secreção retro-nasal²³¹. Por fim, a rinorreia aquosa clara e profusa que alguns idosos apresentam é resultado de hiperreatividade colinérgica²³¹. Nesses casos, instilação de brometo de ipratrópio pode ser benéfica, contudo não há formulação tópica nasal disponível no Brasil.

O tratamento para estes pacientes segue o mesmo princípio que para as outras faixas etárias, contudo alguns cuidados devem ser observados. Os anti-H1 de segunda geração são mais seguros nos idosos, já os clássicos podem causar retenção urinária e problemas de acomodação visual. Vasoconstritores, especialmente os sistêmicos, promovem efeitos colaterais cardiovasculares, de sistema nervoso central e retenção urinária mais frequentemente. Além disto, a adesão ao tratamento pode estar comprometida pela demência senil e alterações motoras como Parkinson e sequelas de acidente vascular cerebral, que dificultarão a aplicação dos produtos tópicos intranasais²³¹.

Figura 5 Classificação das causas de rinite na criança.²³

Classificação	Prevalência por Faixa etária		
	Pré-escolar	Escolar	Adolescente
Rinite Infecciosa	Secundárias a infecções principalmente virais		
Rinite Alérgica	Associados à exposição a alérgenos em pacientes sensibilizados		
Rinite Não Infecciosa e Não Alérgica	Exposição a irritantes (ex.: fumaça de cigarro), Doença do refluxo gastroesofágico Nos escolares e adolescentes: Hipotireoidismo, gravidez, medicamentos, neurogênico, vasomotor, idiopático		

Muitos pacientes idosos recebem numerosos tratamentos para comorbidades. Alguns medicamentos como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), alfa e beta-bloqueadores, anti-inflamatórios não hormonais e inibidores de 5-fosfodiesterase podem agravar a obstrução nasal. A probabilidade de ocorrer interação entre fármacos aumenta com a idade e com a quantidade de fármacos utilizadas²³¹. O *clearance* dos antagonistas dos receptores de leucotrienos está diminuído nos idosos podendo ocorrer potencial interação com fármacos que induzem o sistema CYP3A4 ou CYP2C9.

6.4. Gestante/nutriz

Por definição rinite gravídica corresponde à congestão nasal nas últimas seis ou mais semanas de gestação, sem sinais de infecção do trato respiratório e sem causa alérgica, com completo desaparecimento até duas semanas após o parto²¹⁰.

A intensidade dos sintomas se relaciona aos níveis de estrogênio no sangue. Além da rinite gravídica, todas as outras podem estar presentes. A RA pode potencialmente melhorar, piorar ou até mesmo ficar inalterada durante a gravidez. O tratamento deve ser cauteloso nesta fase. Anti-H1 de primeira geração têm sido os mais usados. Metanálise não documentou aumento de malformações congênitas entre gestantes tratadas com anti-H1 de primeira geração²¹⁰.

A segurança dos anti-H1 de segunda geração em gestantes tem menor número de estudos controlados. Levantamentos em bases de dados populacionais não têm documentado associação entre esses fármacos e aumento de malformações congênitas. Estudos experimentais em animais com cetirizina, levocetirizina e loratadina mostraram segurança, apesar disso são classificados pela *Food and Drug Administration* (FDA) como categoria B e a fexofenadina e a desloratadina como categoria C²¹⁰.

A quantidade de anti-H1 (fexofenadina, loratadina, desloratadina) excretada no leite materno é muito baixa, portanto tem pequena probabilidade de causar transtornos aos lactentes em aleitamento materno²¹⁰.

Estudos demonstram que os descongestionantes sistêmicos podem causar distúrbios vasculares na placenta e no feto. As associações com pseudoefedrina oral são consideradas como o descongestionante sistêmico de escolha para uso durante a gravidez. Entretanto, dados recentes associam seu uso, assim como o de outros descongestionantes, no primeiro trimestre da gravidez, a aumento do risco do desenvolvimento de malformação congênita como a gastrosquise²¹⁰.

Solução salina e cromoglicato dissódico podem ser utilizados como terapêutica adjuvante. Nos casos mais graves os corticosteroides tópicos nasais, que já demonstraram poucos efeitos adversos, devem ser considerados, dando-se preferência à budesonida (classificação FDA B) por ter volume significativo de estudos durante a gestação. Estudos que avaliaram a quantidade desse fármaco excretada no leite materno mostraram concentração muito baixa e destituída de possíveis riscos de efeitos sobre o lactente. Na presença de rinite infecciosa bacteriana durante a gravidez, a amoxicilina deve ser o antibiótico de primeira escolha²¹⁰.

6.5. Atleta

O exercício pode ser fator desencadeante ou agravante de doenças de natureza alérgica como asma, urticária e anafilaxia. A rinite desencadeada por exercício tem como principal manifestação a rinorreia, sendo esta mais intensa e com maior potencial de interferir sobre o desempenho aos exercícios, entre os indivíduos com doença alérgica de base²³².

O exercício físico é, por si só, um potente vasoconstritor. A resistência nasal decresce gradualmente com o aumento da frequência cardíaca, devido principalmente à liberação de noradrenalina. Em circunstâncias normais, não ocorre efeito rebote e a vasoconstrição tem duração de cerca de uma hora após o exercício. Atletas de diferentes categorias desportivas têm perfis de risco diferentes para a rinite. Enquanto atletas terrestres, como os corredores, tendem a ter uma redução dos sintomas e melhora da função nasal durante o exercício, nadadores podem apresentar piora dos sintomas e um quadro paradoxal de aumento da resistência das vias aéreas nasais²³³.

Revisão recente mostra que a prevalência de rinite em atletas de elite pode chegar a 40%, podendo ser ainda mais elevada entre competidores de modalidades esportivas realizadas em ambientes de baixa temperatura, como os esportes de inverno. Além disso, a rinite representa um fator de risco para asma e para o broncoespasmo induzido pelo exercício, condição frequente em atletas de elite mesmo na ausência de asma clínica subjacente²³⁴.

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

- O medicamento não deve constar das listas de medicações proibidas pelas organizações esportivas para uso durante as competições (lista de *doping*),
- A medicação não deve ter efeito adverso que afete o desempenho no esporte.

O Quadro 7 indica as opções terapêuticas preferenciais para a rinite em atletas, e as principais considerações da Agência Mundial Anti-Doping (WADA) para seu uso em competições esportivas²³⁵.

Levando-se em conta essas considerações, caso o atleta com RA necessite de tratamento medicamentoso, deve-se preferir um anti-H1 de segunda geração e/ou um corticosteroide tópico nasal. Em casos de RA sazonal, a ITE pode reduzir a necessidade ou a quantidade de medicação adicional. Ela deve ser iniciada três meses antes da temporada esportiva, e os pacientes deveriam ser aconselhados a evitar exercícios físicos mais intensos no dia da aplicação. É importante que todas os medicamentos preconizados para atletas com rinite sejam notificados aos órgãos responsáveis pela organização das competições.

7. TRATAMENTO CIRÚRGICO

O tratamento cirúrgico na RA visa corrigir as alterações anatômicas nasossinusais crônicas associadas. Isto é especialmente válido para pacientes com obstrução nasal refratária ao tratamento clínico e que apresentam hipertrofia da concha inferior²³⁶. Os benefícios relatados

Quadro 7 Opções terapêuticas para rinite em atletas.²³⁵

MEDICAÇÕES	RESTRIÇÕES EM COMPETIÇÕES ESPORTIVAS
Anti-H1 (segunda geração)	Os anti-H1 de primeira geração devem ser evitados pelos potenciais efeitos secundários cardiovasculares e de sedação
Corticosteroides	Todos os corticosteroides sistêmicos (oral, intravenosos, intramuscular, retal) são proibidos durante as competições
Corticosteroides tópicos nasais	Sem restrições
Descongestionantes	
Efedrina e metilefrina (oral e nasal)	Proibida se a concentração na urina >10 microgramas/mL
Pseudo-efedrina (oral)	Proibida se a concentração urina > 150 microgramas/mL
Antagonistas de receptor de leucotrienos	Sem restrições
Cromoglicato dissódico	Sem restrições
Agentes colinérgicos	Sem restrições

por estudos observacionais indicam potencial melhora da respiração e conseqüente melhora na qualidade de vida, assim como a melhor distribuição dos medicamentos tópicos na cavidade nasal²³⁶.

Os procedimentos cirúrgicos, listados abaixo, são os mais utilizados na concha inferior²³⁷:

- Luxação lateral da concha nasal (pouco utilizada como procedimento isolado)
- Turbinectomia parcial (ressecção parcial da mucosa e do osso da concha)
- turbinoplastia inferior (ressecção submucosa com ou sem microdebridador, com preservação da mucosa medialmente)
- vaporização a laser
- eletrocauterização de superfície ou da submucosa
- ablação por radiofrequência (*coblation*)

Até o momento, nenhuma técnica foi estabelecida como padrão-ouro. A seleção da técnica a ser empregada é individualizada e depende de fatores como, por exemplo: maior ou menor componente ósseo ou mucoso da concha inferior, experiência do cirurgião, equipamentos disponíveis, custo, entre outros.

A remoção completa da concha inferior, também denominada de turbinectomia total, pode resultar na síndrome do nariz vazio²³⁸. A falta total da mucosa nasal, especialmente da concha inferior, deve ser evitada pela potencial deterioração da fisiologia nasal, por poder provocar dor retro-ocular em ambientes com temperatura baixa, formar crostas persistentes e potencial rinite seca. Mais ainda, procedimentos menos radicais podem gerar os mesmos benefícios com menores chances de complicação ou morbidade (ex: ressecção submucosa tradicional ou com microdebridador e ablação por radiofrequência)²³⁹⁻²⁴¹.

Independente da técnica cirúrgica utilizada, os pacientes devem ser alertados quanto a necessidade de seguir o acompanhamento e tratamento clínico continuados.

8. ADESÃO AO TRATAMENTO

Com muita frequência os pacientes que sofrem de RA abandonam seus tratamentos após curto período de tempo. Trata-se de doença crônica, cujos sintomas são de leve intensidade na maioria dos pacientes, sendo frequentemente subestimada por todos: médicos, pacientes e familiares. Entretanto, em suas formas moderadas a graves há deterioração significativa da qualidade de vida, pode haver comprometimento do sono, da atenção, concentração e capacidade de aprendizagem, do desenvolvimento facial e torácico podem ser desastrosos ao paciente²⁴².

A adesão ao tratamento está relacionada a quatro fatores: doença, medicamento, paciente e médico. Na RA, a gravidade e a interferência na qualidade de vida são importantes na adesão. As características do medicamento como, por exemplo, a frequência da sua administração, da via de administração, efeitos colaterais, custo podem interferir de forma significativa na utilização do tratamento farmacológico prescrito. O nível intelectual, cultural, idade e características psicológicas do paciente podem levar à maior ou menor aderência²⁴³. Quanto ao médico, o conhecimento, personalidade e outras habilidades interferem significativamente na relação médico-paciente, tão importante para a eficácia clínica de uma estratégia terapêutica²⁴⁴. Enfim, o sucesso do tratamento de uma doença crônica depende da somatória e interação desses múltiplos e complexos fatores.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Tomando-se como base as recomendações para tratamento da rinite alérgica publicadas pela iniciativa ARIA e pelas Academia Europeia de Alergia e Imunologia e a Americana de Asma, Alergia e Imunologia e a Academia Americana de Otorrinolaringologia propusemos o fluxograma para tratamento abaixo (Figura 6).

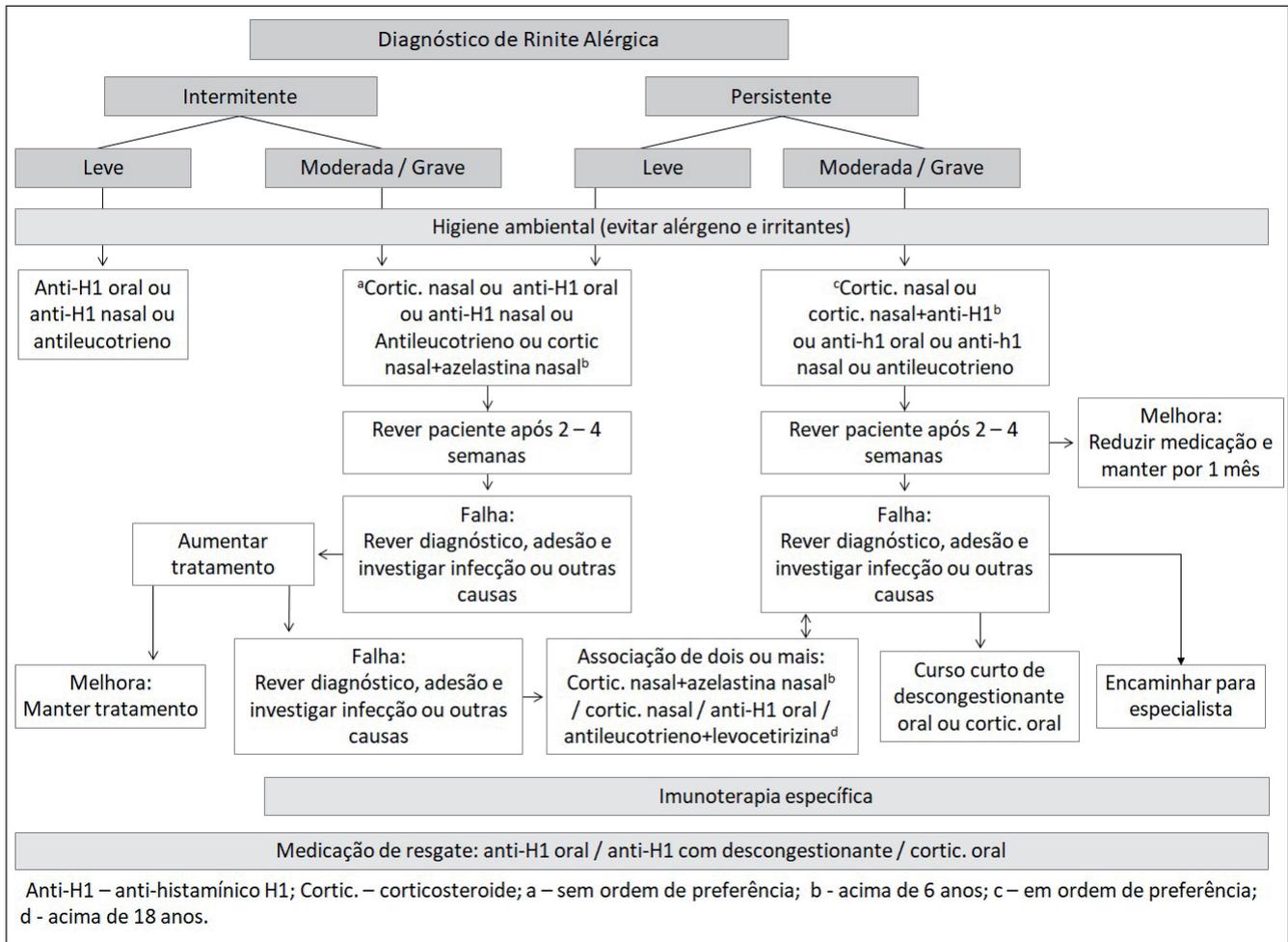


Figura 6 Fluxograma para o tratamento da rinite alérgica.

Referências

- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108 (5 Suppl):S147-334.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, 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;63 Suppl 86:8-160.
- Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, et al. Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126(3):466-76.
- Bousquet J, Schünemann HJ, Hellings PW, et al. MACVIA clinical decision algorithm in adolescents and adults with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;138(2):367-374.
- Brozek JL, Bousquet J, Agache I, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines-2016 revision. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Jun 8. pii: S0091-6749(17)30919-3. doi: 10.1016/j.jaci.2017.03.050.
- Solé D, Sakano E, Cruz AA, Pastorino AC, Prado EA, Castro FM et al. III Consenso Brasileiro sobre Rinites - 2012. *Braz J Otorrhino* 2012; 75(6): 1-51.
- Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e Associação Brasileira de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial. II Consenso Brasileiro sobre Rinites - 2006. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2006; 75(6): 29-59.
- Rontal M, Anon JB, Zinreich J. Embryology and Anatomy of the Paranasal Sinuses. In: *Pediatric Otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 861-75.
- Onodi A. Accessory sinuses of the nose in children. New York: William Wood; 1911.
- Davis W. Development and anatomy of the nasal accessory sinuses in man. Philadelphia: Saunders; 1914.
- Cressman WR, Naclerio RM. Nasal Physiology. In: *Pediatric Otolaryngology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders; 2002. p. 876-85.
- Eliezer N, Sade J, Silberberg A, et al. The role of mucus in transport by cilia. *Am Rev Respir Dis*. 1970;102:48-52.
- International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49(Suppl. 19):1-34
- Muraro A, Lemanske RF Jr, Hellings PW, Akdis CA, Bieber T, Casale TB, et al. Precision medicine in patients with allergic diseases: Airway diseases and atopic dermatitis-PRACTALL document of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *J Allergy Clin Immunol*. 2016;137(5):1347-58.
- 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 May 5. doi: 10.1111/all.13200. [Epub ahead of print]
- Mello Jr. JF, Mion O, Cauduro D. Rinite Alérgica. *Tratado de Otorrinolaringologia 3ª*. Elsevier RJ. Ed. 2017
- 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;32:7-12.
- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosário Filho NA, Naspitiz CK; Brazilian ISAAC's Group. Prevalence of rhinitis among Brazilian schoolchildren: ISAAC phase 3 results. *Rhinology* 2007;45:122-8.
- Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BAP, 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):30-35.
- Chong Neto HJ, Rosario CS, Rosario BA, Chong FH, Grasselli EA, Silva FC, Bojarski LFM, Rosario NA. Allergic rhinitis in preschool children from southern Brazil. *Allergy* 2014; 69: 545-547.
- 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.
- Chong Neto HJ, Rosário NA, Solé D; Latin American ISAAC Group. Asthma and Rhinitis in South America: How different they are from other parts of the world. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:62-7.
- Araujo LM, Rosario NA, Mari A. Molecular-based diagnosis of respiratory allergic diseases in children from Curitiba, a city in Southern Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2016 Jan-Feb;44(1):18-22
- Okubo K, Kurono Y, Ichimura K, Enomoto T, Okamoto Y, Kawachi H, et al. Japanese Society of Allergy. Japanese guidelines for allergic rhinitis 2017. *Allergol Int*. 2017;66(2):205-21
- Mastrorilli C, Posa D, Cipriani F, Caffarelli C. Asthma and allergic rhinitis in childhood: what's new. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(8):795-803.
- Resch Y, Weghofer M, Seiberler S, Horak F, Scheibelhofer S, Linhart B, et al. Molecular characterization of Der p 10: a diagnostic marker for broad sensitization in house dust mite allergy. *Clinical and experimental allergy: journal of the British Society for Allergy and Clinical Immunology*. 2011;41(10):1468-77.
- Weghofer M, Grote M, Resch Y, Casset A, Kneidinger M, Kopec J, et al. Identification of Der p 23, a peritrophin-like protein, as a new major Dermatophagoides pteronyssinus allergen associated with the peritrophic matrix of mite fecal pellets. *J Immunol*. 2013;190(7):3059-67.
- Banerjee S, Resch Y, Chen KW, Swoboda I, Focke-Tejkl M, Blatt K, et al. Der p 11 is a major allergen for house dust mite-allergic patients suffering from atopic dermatitis. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(1):102-9.
- Posa D, Hofmaier S, Arasi S, Paolo Maria Matricardi PM. Natural Evolution of IgE Responses to Mite Allergens and Relationship to Progression of Allergic Disease: a Review. *Curr Allergy Asthma Rep* (2017) 17:28-38
- Bo Teng, Xuelei Zhang, Chunhui Yi, Yan Zhang, Shufeng Ye, et al. The Association between Ambient Air Pollution and Allergic Rhinitis: Further Epidemiological Evidence from Changchun, Northeastern China. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2017, 14: 226-244
- Chong Neto HJ, Rosário NA, Westphal GC, Riedi CA, Santos HLBS. Rhinitis is also Common in Infants with Asthma. *Iran J Allergy Asthma Immunol*. 2010; 9: 21-25.
- Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2016; 46: 1139-1151.
- Melum GR, Farkas L, Scheel C, et al. A thymic stromal lymphopoietin-responsive dendritic cell subset mediates allergic responses in the upper airway mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 2014; 134:613-21.
- Haenuki Y, Matsushita K, FutatsugiYumikura S, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:184-94.
- Licon-Limon P, Kim LK, Palm NW, Flavell RA. TH2, allergy and group 2 innate lymphoid cells. *Nat Immunol* 2013; 14:536-42.
- Banfield G, Watanabe H, Scadding G, et al. Chemokine Receptor 4 (CCR4) in human allergen-induced late nasal responses. *Allergy* 2010; 65:1126-33.
- Eifan AO, Furukido K, Dumitru A et al. Reduced T-bet in addition to enhanced STAT6 and GATA3 expressing T cells contribute to human allergen-induced late responses. *Clin Exp Allergy* 2012; 42:891-900.
- Chiriac AM, Bousquet J, Demoly P. Cap 70. In vivo methods for the study and diagnosis of allergy. In: *MIDDLETON'S ALLERGY PRINCIPLES AND PRACTICE*. 8th edition / N. Franklin Adkinson Jr. et al. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2014. p 1119-1132.
- Smith PH, Ownby DR. Cap 69. Clinical Significance of Immunoglobulin E. In: *MIDDLETON'S ALLERGY PRINCIPLES AND PRACTICE*. 8th edition / N. Franklin Adkinson Jr. et al. Elsevier Saunders. Philadelphia, 2014. p 1108-1118.

40. Scadding GK, Scadding GW. Diagnosing Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2016; 36: 249-60.
41. Canonica GW, Ansotegui IJ, Pawankar R, et al. A WAO - ARIA - GAZLEN consensus document on molecular-based allergy diagnostics. *World Allergy Organ J* 2013; 6:17.
42. Matricardi PM, Kleini-Tebbe J, Hoffmann HJ, et al. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27 (Suppl 23): 1-250.
43. Dordal M, Lluch-Bernal M, Sanchez M, Rondon C, Navarro A, Montoro J, et al. Allergen-specific nasal provocation testing: review by the rhinoconjunctivitis committee of the Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21:1-12.
44. Gosepath J, Amedee R, Mann W. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *Laryngoscope*. 2005;115:512-6.
45. Rondon C, Fernandez J, Canto G, Blanca M. Local allergic rhinitis: concept, clinical manifestations, and diagnostic approach. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:364-71.
46. Hummel, T. Olfaction and olfactory disorders. *HNO* (2014) 62: 845.
47. Roithmann R, Cole P, Chapnik J et al - Acoustic rhinometry, rhinomanometry and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol*. 1994; 23(6):454-58.
48. Nathan R. The pathophysiology, clinical impact, and management of nasal congestion in allergic rhinitis. *Clin Ther*. 2008;30:573-86.
49. Djupesland P, Pedersen O. Acoustic rhinometry in infants and children. *Rhinol Suppl*. 2000;16:52-8.
50. Ottaviano G, Fokkens W. Measurements of nasal airflow and patency: a critical review with emphasis on the use of peak nasal inspiratory flow in daily practice. *Allergy*. 2016;71:162-74.
51. Joshi VM, Sansi R. Imaging in Sinonasal Inflammatory Disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2015, 25(4):549-68. . doi: 10.1016/j.nic.2015.07.003
52. 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.
53. Owens JA. Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. *Prim Care*. 2008;35:533-46.
54. 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 SleepMed*. 2013;9:1153-60.
55. 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 Otorhino-laryngol*. 2015;79:175-8.
56. 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.
57. Silva FG, Silva CR, Braga LB, Neto AS. Portuguese Children's Habits Questionnaire - validation and cross-cultural comparison. *J Pediatr (Rio J)*. 2014;90:78-84.
58. Urrutia-Pereira M, Solé D, Chong Neto HJ, et al. Sleep disorders in Latin-American children with asthma and/or rhinitis and normal controls. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2017; 45: 145-51.
59. Juniper EF, Stahl E, Doty RL, et al. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: S390-413.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. Lee, Kyung Suk et al. "Comorbidities and Phenotypes of Rhinitis in Korean Children and Adolescents: A Cross-Sectional, Multicenter Study." *Allergy, Asthma & Immunology Research* 9.1 , (2017): 70-78. PMC. Web. 6 May 2017.
65. Cortes M, Bonini S. Co-morbidities of allergic rhinitis: ocular allergy. In: Akdis CA, Hellings PW, Agache I (eds) *Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology 2015, pp. 127-28
66. Braido F, Duchna HW. Allergic Rhinitis and Sleep apnea. In: Akdis CA, Hellings PW, Agache I (eds) *Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis*. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, 2015, pp 146-147
67. Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngology Head Neck Surg* 2015;14:Doc11
68. Frerichs KA, Van der Heijden GJM et al. Inconclusive Evidence for Allergic Rhinitis to Predict a Prolonged or Chronic Course of Acute Rhinosinusitis *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2013, 150 (1): 22-27
69. de Andrade CR, da Cunha Ibiapina C, Gonçalves Alvim C, Fernandes Fontes MJ, de Lima Belizário Facury Lasmar LM, Moreira Camargos PA. Asthma and allergic rhinitis co-morbidity: a cross-sectional questionnaire study on adolescents aged 13-14 years. *Prim Care Respir J* 2008;17:222-225.
70. Lasmar LM, Camargos PA, Ordonez AB, Gaspar GR, Campos EG, Ribeiro GA. Prevalence of allergic rhinitis and its impact on the use of emergency care services in a group of children and adolescents with moderate to severe persistent asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2007;83:555-561.
71. Ibiapina C da C, Sarinho ES, da Cruz Filho AA, Camargos PA. Rhinitis, sinusitis and asthma: hard to dissociate? *J Bras Pneumol* 2006;32:357-366.
72. Stelmach R, do Patrocínio T Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest* 2005;128:3140-3147.
73. Martins de Oliveira GM, Rizzo JA, Camargos PA, Sarinho ES. Are measurements of peak nasal flow useful for evaluating nasal obstruction in patients with allergic rhinitis? *Rhinology* 2015;53:160-166.
74. Vercelli D. Genetics, epigenetics, and the environment: Switching, buffering, releasing. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;113:381-386.
75. Erwin EA, Wickens K, Custis NJ, et al. Cat and dust mite sensitivity and tolerance in relation to wheezing among children raised with high exposure to both allergens. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115:74-79.
76. Reed CE. Inflammatory effect of environmental proteases on airway mucosa. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2007;7:368-74.
77. Burton OT, Zaccone P. The potential role of chitin in allergic reactions. *Trends Immunol*. 2007;28:419-22.
78. Bousquet J, Schunemann HJ, Fonseca J, Samolinski B, Bachert C, Canonica GW, et al. MACVIA-ARIA Sentinel Network for allergic rhinitis (MASK-rhinitis): the new generation guideline implementation. *Allergy*. 2015;70(11):1372-92.
79. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW, et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy*. 2015;70(5):474-94.
80. Rubini NPM, Wandalsen GF, Rizzo MCV, Aun MV, Chong Neto HJ, Sole D. Guia prático sobre controle ambiental para pacientes com rinite alérgica. *Arq Asma Alerg Immunol*. 2017;1(1):7-22.
81. Simons FE, Simons JK. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139-50.

82. Simons FE, Akdis CA. Histamine and H1 Antihistamines. IN: Adkinson F, Busse W, Bochner B, Holgate S, Simons FE, Lemanske R. Middleton's Allergy: Principles and Practice, 8th Ed, Elsevier, Washington, 2014, p:1517-1544.
83. Gu J, Mao XH, Yang XZ, Ao HF, Zhang Z, Li Y. Histamine H4 receptor gene polymorphisms: a potential predictor of oral H1 antihistamine efficacy for allergic rhinitis. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2017;7(3):268-275.
84. North ML, Walker JT, 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;10:33.
85. Leurs R, Church MK, Taglialatela M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(4):489-98
86. 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.
87. 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
88. Holmberg K, Tonnel AB, Dreyfus I, Olsson P, Cougnard J, Mesbah K, et al. Desloratadine relieves nasal congestion and improves quality-of-life in persistent allergic rhinitis. *Allergy* 2009;64:1663-70.
89. Pastorino AC. Revisão sobre a eficácia e segurança dos anti-histamínicos de primeira e segunda geração. *Rev bras alerg imunopatol.* 2010;33(3):88-92.
90. 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.
91. Holgate ST, Canonica GW, Simons FE, Taglialatela M, Tharp M, Timmerman H, et al. Consensus Group on New-Generation Antihistamines. Consensus Group on New-Generation Antihistamines (CONGA): present status and recommendations. *Clin Exp Allergy* 2003;33(9):1305-24.
92. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, James R, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otol Head Neck Surg.* 2015;152(15):S1-S43.
93. Roberts G, Xatzipsalti M, Borrego LM, Custovic A, Halcken S, Hellings PW, et al. Paediatric rhinitis: position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2013; 68: 1102-1116.
94. Snidvongs K, Seresirikachorn K, Khattiyawittayakun L, Chitsuthipakorn W. Sedative Effects of Levocetirizine: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Studies. *Drugs.* 2017;77(2):175-186.
95. Sastre J. Ebastine in allergic rhinitis and chronic idiopathic urticaria. *Allergy.* 2008; 63(Suppl 89):1-20.
96. 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.
97. 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;93:154-159.
98. 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;91:205-211.
99. Laccourreye O, Werner A, Giroud J-P, Couloigner V, Bonfilsa P, Bondon-Guittonne B. Benefits, limits and danger of ephedrine and pseudoephedrine as nasal decongestants. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2015;132:31-34.
100. Vernacchio L, Kelly JP, Kaufman DW, Mitchell AA. Pseudoephedrine use among US children, 1999-2006: results from the Sloane survey. *Pediatrics.* 2008;122(6):1299-304.
101. 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.
102. Baroody FM, Brown D, Gavanescu L, DeTineo M, Naclerio RM. Oxymetazoline adds to the effectiveness of fluticasone furoate in the treatment of perennial allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:927-934.
103. Meltzer EO, Bernstein DI, Prenner BM, Berger WE, Shekar T, Teper AA. Mometasone furoate nasal spray plus oxymetazoline nasal spray: Short-term efficacy and safety in seasonal allergic rhinitis. *Am J Rhinol Allergy.* 2013;27:102-108.
104. 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.
105. 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.
106. 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.
107. Wandalsen GF, Miranda C, Ensina LF, Sano F, Amazonas RB, Silva JM, et al. Association between desloratadine and prednisolone in the treatment of children with acute symptoms of allergic rhinitis: a double-blind, randomized and controlled clinical trial. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016; Sep 13. pii: S1808-8694(16)30173-2. [Epub ahead of print]
108. Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F, et al. EPOS 2012: European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology.* 2012; 50(1):1-12.
109. Rapijeko P, Sosnowski TR, Sova J, Jurkiewicz D. Deposition of intranasal glucocorticoids - preliminary study. *Otolaryngol Pol.* 2015;69(6):30-38.
110. Derendorf H, Meltzer EO. Molecular and clinical pharmacology of intranasal corticosteroids: clinical and therapeutic implications. *Allergy* 2008;63:1292-1300.
111. Karatzanis A, Chatzidakis A, Milioni A, Vlaminck S, Kawachi H, Velegarakis S, et al. Contemporary use of corticosteroids in Rhinology. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017; 17:1-11.
112. Corren J. Intranasal corticosteroids for allergic rhinitis: How do different agents compare? *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:S144-9.
113. Schäfer T, Schnoor M, Wagenmann M, Klimek L, Bachert C. Therapeutic Index (TIX) for intranasal corticosteroids in the treatment of allergic rhinitis. *Rhinology.* 2011;49:272-280.
114. Sastre J, Mosges R. Local and systemic safety of intranasal corticosteroids. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2012; 22(1): 1-12.
115. Nowicka A, Samoliński B. Is the use of intranasal glucocorticosteroids (inGCSs) in children safe? *Otolaryngol Pol.* 2015;69:1-10.
116. Melvin TA, Patel AA. Pharmacotherapy for allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin North Am.* 2011;44(3):727-39.
117. 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):1282-1289.
118. Meltzer E, Ratner P, Bachert C, Carr W, Berger W, Canonica GW, et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013;161(4):369-77.

119. Derendorf H, Meltzer E, Hermann R, Canonica G. Clinical development of an advanced intranasal delivery system of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate. *Drugs Today (Barc)*. 2014; 50: 15-31.
120. Berger W, Bousquet J, Fox AT, Just I, Muraro A, Nieto A, et al. AzeFlu is more effective than fluticasone propionate for the treatment of allergic rhinitis in children. *Allergy*. 2016;71:1219-22.
121. Berger W, Meltzer EO, Amar N, Fox AT, Just J, Muraro A, Nieto A, Valovirta E, Wickman M, Bousquet J. Efficacy of MP-AzeFlu in children with seasonal allergic rhinitis: Importance of paediatric symptom assessment. *Pediatr Allergy Immunol*. 2016;27(2):126-33.
122. Klimek L, Bachert C, Mösges R, Munzel U, Price D, Virchow JC, et al. Effectiveness of MP29-02 for the treatment of allergic rhinitis in real-life: results from a noninterventional study. *Allergy Asthma Proc*. 2015;36(1):40-7.
123. Klimek L, Bousquet J, Price D. Safety evaluation of MP29-02 (a novel intranasal formulation of azelastine hydrochloride and fluticasone propionate) for allergic rhinitis. *Expert Opin Drug Saf*. 2016;15(1):117-29.
124. Ratner PH, Ehrlich PM, Fineman SM, Meltzer EO, Skoner DP. Use of intranasal cromolyn sodium for allergic rhinitis. *Mayo Clin Proc*. 2002;77:350-354.
125. Barnes PJ. Biochemical basis of asthma therapy. *J Biol Chem*. 2011;286(38):32899-905.
126. Grainger J, Drake-Lee A. Montelukast in allergic rhinitis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2006;31:360-367.
127. 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.
128. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs*. 2007;67:887-901.
129. 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.
130. Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, Esposito Pellitteri M, Lo Bianco C, et al. Randomized placebo-controlled trial comparing fluticasone aqueous nasal spray in monotherapy, fluticasone plus cetirizine, fluticasone plus montelukast and cetirizine plus montelukast for seasonal allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(2):259-267.
131. 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.
132. Global Initiative for Asthma - Global Strategy for Asthma management and prevention. Revised 2017. Disponível em www.ginasthma.org. Acessado em maio, 2017.
133. Kieff DA, Busaba NY. Efficacy of montelukast in the treatment of nasal polyposis. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2005;114:941-56.
134. Gupta V, Matreja PS. Efficacy of montelukast and levocetirizine treatment for allergic rhinitis. *J Allergy Ther*. 2010;1:103.
135. Noon L. Prophylactic inoculation against hay fever. *Lancet* 1911;1:1572-3.
136. Cox L, Wallace D. Specific allergy immunotherapy for allergic rhinitis: subcutaneous and sublingual. *Immunol Clin N Am*. 2011;31:561-599.
137. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341:468-75.
138. Jacobsen L, Niggemann B, Drenborg S, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A, et al. Specific immunotherapy has long-term-preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-years follow-up on the PAT study. *Allergy*. 2007;62:943-8.
139. Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Ferdousi HA, Halcken S, Høst A, et al. Greater risk of incident asthma cases in adults with allergic rhinitis and effect of allergen immunotherapy: a retrospective cohort study. *Respir Res*. 2005;6:153.
140. Purello-D'Ambrosio F, Gangemi S, Merendino RA, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, et al. Prevention of new sensitizations in monosensitized subjects submitted to specific immunotherapy or not: a retrospective study. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1295-302.
141. Inal A, Altinatas DU, Yilmaz M, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitizations by specific immunotherapy in children with rhinitis and/or asthma monosensitized to house dust mite. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:85-91.
142. Pajno GB, Barberio G, De Luca F, Isola S, Puccinelli P, Parmiani S, Ricciardi L. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
143. Cox L, Jacobsen L. Comparison of allergen immunotherapy practice patterns in the United States and Europe. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103:451-9.
144. Bousquet J, Schünemann JH, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1049-62.
145. Nurmatov U, Dhami S, Arasi S, Roberts G, Pfaar O, Muraro A, et al. Allergen immunotherapy for allergic rhinoconjunctivitis: a systematic overview of systematic reviews. *Clin Transl Allergy*. 2017;7:24.
146. Burks AW, Calderon MA, Casale T, Cox L, Demoly P, Jutel M, et al. Update on allergy immunotherapy: American Academy of Allergy, Asthma and Immunology/European Academy of Allergy and Clinical Immunology/PRACTALL consensus report. *J Allergy Clin Immunol*. 2013;131:1288-1296.
147. Jutel M, Kosowska A, Smolinska S. Allergen immunotherapy: past, present, and future. *Allergy Asthma Immunol Rev*. 2016;8:191-7.
148. Calderon WA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;1:CD0012936.
149. Wilson DR, Lima MT, Durhan SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis: systematic review and meta-analysis. *Allergy*. 2005;60:4-12.
150. Penagos M, Compalat E, Trantini F, Baena-Cagnani R, Huerta J, Passalacqua G, et al. Efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis in pediatric patients 3 to 18 years of age: a meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;97:14-8.
151. Akdis CA, Akdis M. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy and immune tolerance to allergens. *WAO Journal* 2015;8:8-17.
152. Pfaar O, Bachert C, Bufe A, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. Guideline on allergen-specific immunotherapy in allergic diseases. *Allergy J Int*. 2014; 23: 282-319.
153. Jutel M, Agache I, Bonini S, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy II: Mechanisms, standardizations, and pharmacoeconomics. *J Allergy Clin Immunol*. 2016; 137: 358-68.
154. Jutel M, Agache I, Bonini S, Buhl R, Ebner C, Eng P, et al. International Consensus on Allergen Immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;136:556-68.
155. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, et al. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*. 1999;341:468-75.
156. Des Roches A, Paradis L, Knani J, Hejjajoui A, Dhivert H, Chanez P, et al. Immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract. Duration of the efficacy of immunotherapy after its cessation. *Allergy*. 1996;51:430-3.
157. Marogna M, Spadolini I, Massolo A, Canonica GW, Passalacqua G. Long-lasting effects of sublingual immunotherapy according to its duration: a 15-year prospective study. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;126:969-75.
158. Pitsios C, Demoly P, Bilò MB et al. Clinical contraindications to allergen immunotherapy: an EAACI position paper. *Allergy*. 2015;70:897-909.

159. Bernstein DI, Epstein T, Murphy-Berendts K, Liss GM. Surveillance of systemic reactions to subcutaneous immunotherapy injections: year 1 outcomes of ACAAI and AAAAI collaborative study. *Ann Allergy Immunol.* 2010;104:530-5.
160. Cox L, Linnemann DL, Nolte H, Weldon D, Finegold I, Nelson HS. Sublingual immunotherapy: a comprehensive review. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1022-1035.
161. Harvey RJ, Hannan S, Badia L, Scadding G. Nasal saline irrigations for the symptoms of chronic rhinosinusitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 4. Art. No.: CD006394.
162. 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):e119-e125.
163. Casale TB, Condemni J, LaForce C, Nayak A, Rowe M, Watrous M et al. Effect of omalizumab on symptoms of seasonal allergic rhinitis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;286:2956-2967.
164. Adelroth E, Rak S, Haahtela T, Aasand G, Rosenhall L, Zetterstrom O, et al. Recombinant humanized mAb-E25, an anti-IgE mAb, in birch pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;106:253-259.
165. Fajt ML, Wenzel SE. Asthma phenotypes and the use of biologic medications in asthma and allergic disease: The next steps toward personalized care. *J Allergy Clin Immunol.* 2015;135:299-310.
166. Haldar P, Brightling CE, Hargadon B, Gupta S, Monteiro W, Sousa A, et al. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med.* 2009;360:973-84.
167. Nair P, Pizzichini MM, Kjarsgaard M, Inman MD, Efthimiadis A, Pizzichini E, et al. Mepolizumab for prednisone-dependent asthma with sputum eosinophilia. *N Engl J Med.* 2009;360:985-93.
168. Lotvall J, Akdis CA, Bacharier LB, Bjermer L, Casale TB, Custovic A, et al. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:355-60.
169. Boyman O, Kaegi C, Akdis M, Bavbek S, Bossios A, Chatzipetrou A, et al. EAACI IG biologicals task force paper on the use of biologic agents in allergic disorders. *Allergy.* 2015; 70: 727-754.
170. Okubo K, Ogino S, Nagakura T, Ishikawa T. Omalizumab is effective and safe in the treatment of Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis. *Allergol Int.* 2006;55:379-386.
171. Ogino S, Nagakura T, Okubo K, Sato N, Takahashi M, Ishikawa T. Re-treatment with omalizumab at one year interval for Japanese cedar pollen-induced seasonal allergic rhinitis is effective and well tolerated. *Int Arch Allergy Immunol.* 2009;149:239-245.
172. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG, et al. Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:134-140.
173. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C, et al. Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy.* 2009;39:271-279.
174. Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Von Berg A, et al. Efficacy of combination treatment with anti-IgE plus specific immunotherapy in polysensitized children and adolescents with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:274-280.
175. Vignola AM, Humbert M, Bousquet J, Boulet L-P, Hedgcock S, Blogg M, Fox H, Surrey K. Efficacy and tolerability of anti-immunoglobulin E therapy with omalizumab in patients with concomitant allergic asthma and persistent allergic rhinitis: SOLAR. *Allergy.* 2004; 59: 709-717.
176. Chervinsky P, Casale T, Townley R, Tripathy I, Hedgcock S, FowlerTaylor A, et al. Omalizumab, an anti-IgE antibody, in the treatment of adults and adolescents with perennial allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91:160-7.
177. Gevaert P, Calus L, Van Zele T, Blomme K, De Ruyck N, Bauters W, et al. Omalizumab is effective in allergic and nonallergic patients with nasal polyps and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2013;131:110-116.
178. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol.* 2010;21:160-165.
179. Tsubouri S, Tseretopoulou X, Priftis K, Ntzani E. 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;2:332-40.
180. Gauvreau GM, Harris JM, Boulet LP, Scheerens H, Fitzgerald JM, Putnam WS et al. Targeting membrane-expressed IgE B cell receptor with an antibody to the M1 prime epitope reduces IgE production. *Sci Transl Med.* 2014;6:243-285.
181. Gevaert P, Lang-Loidolt D, Lackner A, Stammberger H, Staudinger H, Van Zele T, et al. Nasal IL-5 levels determine the response to anti-IL-5 treatment in patients with nasal polyps. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1133-41.
182. Gevaert P, Van Bruaene N, Cattaert T, Van Steen K, Van Zele T, Acke F, et al. Mepolizumab, a humanized anti-IL-5 mAb, as a treatment option for severe nasal polyposis. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128:989-95.
183. Simpson EL, Bieber T, Guttman-Yassky E, Beck LA, Blauvelt A, Cork MJ, et al. Two Phase 3 Trials of Dupilumab versus Placebo in Atopic Dermatitis. *N Engl J Med.* 2016;375:2335-48.
184. Wenzel S, Ford L, Pearlman D, Spector S, Sher L, Skobieranda F, et al. Dupilumab in persistent asthma with elevated eosinophil levels. *N Engl J Med.* 2013;368:2455-66.
185. Wenzel S, Castro M, Corren J, Maspero J, Wang L, Zhang B, et al. Dupilumab efficacy and safety in adults with uncontrolled persistent asthma despite use of medium-to-high-dose inhaled corticosteroids plus a long-acting β_2 agonist: a randomised double-blind placebo controlled pivotal phase 2b dose-ranging trial. *Lancet.* 2016;388:31-44.
186. Krug N, Hohlfeld JM, Kirsten AM, Kornmann O, Beeh KM, Kappeler D, Korn S, et al. Allergen-induced asthmatic responses modified by a GATA3-specific DNase. *N Engl J Med.* 2015;372:1987-95.
187. Haenuki Y, Matsushita K, FutatsugiYumikura S, Ishii KJ, Kawagoe T, Imoto Y, et al. A critical role of IL-33 in experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 130:184-94
188. Corren J, Parnes JR, Wang L, Mo M, Roseti SL, Griffiths JM, et al. Tezepelumab in Adults with Uncontrolled Asthma. *N Engl J Med* 2017;377:936-46.
189. Gauvreau GM, O'Byrne PM, Boulet LP, Wang Y, Cockcroft D, Bigler J, et al. Effects of an anti-TSLP antibody on allergen-induced asthmatic responses. *N Engl J Med.* 2014;370:2102-10.
190. Bachert C, Akdis CA. Phenotypes and Emerging Endotypes of Chronic Rhinosinusitis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:621-8.
191. Van Wijk R. Rhinitis control: the next step. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:773-4.
192. Del Cuvillo A, Santos V, Montoro J, Bartra J, Davilla I, Ferrer M, et al. Allergic rhinitis severity can be assessed using a visual analogue scale in mild, moderate and severe. *Rhinology.* 2017;55:34-8.
193. Klimek L, Bergmann K, 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. *Allergol J Int.* 2017;26:16-24.
194. 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.

195. Meltzer E, Schatz M, Nathan R, Garris 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.
196. 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.
197. Boulay M, Boulet L. The Rhinitis Control Scoring System: development and validation. *Am J Rhinol Allergy.* 2016;30:54-9.
198. Demoly P, Jankowski R, Chassany O, Bessah Y, Allaert F. Validation of a self-questionnaire for assessing the control of allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:860-8.
199. 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.
200. 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.
201. 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;in press.
202. Influenza. Disponível em: <http://portalsaude.saude.gov.br/index.php/o-ministerio/principal/secretarias/svs/influenza>. Acessado em 07 de maio 2017.
203. Paules C, Subbarao K. Influenza. *Lancet.* 2017 ;390(10095):697-708
204. Almand EA, Moore MD, Jaykus LA. Virus-Bacteria Interactions: An Emerging Topic in Human Infection. *Viruses.* 2017 Mar 21;9 (3). pii: E58. doi: 10.3390/v9030058
205. Becker S, Rasp J, Eder K. et al. Non-allergic rhinitis with eosinophilia syndrome is not associated with local production of specific IgE in nasal mucosa. *Eur Arch Otorhinolaryngol* (2016) 273: 1469.
206. Mion O. Rinite. *Rev. Bras. Med.* 70(5) May 2013.
207. Ellegard E, Hellgren M, Torek K, Karlsson G. The incidence of pregnancy rhinitis. *Gynecol Obstet Invest.* 2000;49:98-101.
208. Navarrete-Palacios E, Hudson R, Reyes-Guerrero G, Guevara-Guzman R. Correlation between cytological characteristics of the nasal epithelium and the menstrual cycle. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2003;129:460-463.
209. Hamano N, Terada N, Maesako K, et al. Expression of histamine receptors in nasal epithelial cells and endothelial cells-the effects of sex hormones. *Int Arch Allergy Immunol.* 1998;115:220-227.
210. Caparroz FA, Gregorio LL, Bongiovanni G, Izu SC, Kosugi EM. Rhinitis and pregnancy: literature review. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2016;82:105-111.
211. Wei J, Gerlich J, Genuneit J, et al. Hormonal factors and incident asthma and allergic rhinitis during puberty in girls. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115:21-27.
212. Varghese M, Glaum MC, Lockey RF. Drug-induced rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:381-384.
213. Kirsche H, Klimek L. ASA-intolerance syndrome and persistent rhinosinusitis: differential diagnosis and treatment. *HNO.* 2015;63:357-363.
214. Subramanian H, Gupta K, Ali H. Roles of Mas-related G protein-coupled receptor X2 on mast cell-mediated host defense, pseudoallergic drug reactions, and chronic inflammatory diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138:700-710
215. Settignano RA. Other causes of rhinitis: mixed rhinitis, rhinitis medicamentosa, hormonal rhinitis, rhinitis of the elderly, and gustatory rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2011;31:457-467
216. Van Gerven L, Boeckxstaens G, Jorissen M, Fokkens W, Hellings PW. Short-time cold dry air exposure: a useful diagnostic tool for nasal hyperresponsiveness. *Laryngoscope.* 2012;122:2615-2620.
217. Van Gerven L, Alpizar YA, Wouters MM, et al. Capsaicin treatment reduces nasal hyperreactivity and transient receptor potential cation channel subfamily V, receptor 1 (TRPV1) overexpression in patients with idiopathic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133:1332-1339.
218. Campo P, Salas M, Blanca-López N, Rondón C. Local Allergic Rhinitis. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):321-32.
219. Carney AS, Powe DG, Huskisson RS, Jones NS. Atypical nasal challenge in patients with idiopathic rhinitis: more evidence for the existence of allergy in the absence of atopy? *Clin Exp Allergy.* 2002;32:1436-40.
220. Powe DG, Huskisson RS, Carney AS, Jenkins D, Jones NS. Evidence for an inflammatory pathophysiology in idiopathic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:864-72.
221. Wedbäck A, Enbom H, Eriksson NE, Movérare R, Malcus I. Seasonal non-allergic rhinitis (SNAR) - a new disease entity? A clinical and immunological comparison between SNAR, seasonal allergic rhinitis and persistent non-allergic rhinitis. *Rhinology.* 2005;43:86-92.
222. Rondon C, Romero J, Lopez S, Antúnez C, Martín-Casañes E, Torres MJ, et al. Local IgE production and positive nasal provocation test in patients with persistent nonallergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:899-905.
223. Rondón C, Doña I, López S, Campo P, Romero JJ, Torres MJ, et al. Seasonal idiopathic rhinitis with local inflammatory response and specific IgE in absence of systemic response. *Allergy.* 2008;63:1352-8.
224. Rondón C, Blanca-López N, Aranda A, Herrera R, Rodriguez-Bada JL, Canto G, et al. Local allergic rhinitis: allergen tolerance and immunologic changes after pre-seasonal immunotherapy with grass pollen. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;127:1069-71.
225. 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;133:1026-1031.
226. Rondón C, Campo P, Blanca-López N, Torres MJ, Blanca M. More research is needed for local allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol.* 2015;167:99-100.
227. Lopez S, Rondon C, Torres MJ, Campo P, Canto G, Fernandez R, et al. Immediate and dual response to nasal challenge with *Dermatophagoides pteronyssinus* in local allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy.* 2010;40:1007-14.
228. Poddighe D, Gelardi M, Licari A, Giudice MM, Marseglia GL. Non-allergic rhinitis in children: Epidemiological aspects, pathological features, diagnostic methodology and clinical management. *World J Methodol.* 2016;6(4):200-213.
229. 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.
230. Shargorodsky J, Garcia-Esquinas E, Galan I, et al. Allergic sensitization, rhinitis and tobacco smoke exposure in US adults. *PLoS One* 2015;10(7):e0131957.
231. Baptist AP, Nyenhuis S. Rhinitis in the Elderly. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(2):343-57.
232. Schwartz LB, Delgado L, Craig T, Bonini S, Carlsen KH, Casale TB et al. Exercise-induced hypersensitivity syndromes in recreational and competitive athletes: a PRACTALL consensus report (what the general practitioner should know about sports and allergy). *Allergy.* 2008; 63:953-961.
233. Bonini M, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bedbrook A, Brozek JL, Canonica GW, et al. What we should learn from the London Olympics. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:1-3.
234. Walker A, Surda P, Sossiter M, Little S. Nasal function and dysfunction in exercise. *J Laryngol Otol.* 2016;130:431-434.
235. World Anti-Doping Agency. List of prohibited substances. Disponível em: www.wadaama.org. Acessada em 12, Maio, 2017.
236. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, et al. Clinical Practice Guideline: Allergic Rhinitis. *Otolaryngol H N Surg.* 2015;152:S1-S43.

237. Chhabra N, Houser SM. The surgical management of allergic rhinitis. *Otolaryngol Clin N Am.* 2011;44:779-795.
238. Chhabra N, Houser SM. The diagnosis and management of empty nose syndrome. *Otolaryngol Clin North Am.* 2009;42:311-30.
239. Fanous N. Anterior turbinectomy. A new surgical approach to turbinate hypertrophy: a review of 220 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1986;112:850-2.
240. Mori S, Fujieda S, Yamada T, Kimura Y, Takahashi N, Saito H. Long-term effect of submucous turbinectomy in patients with perennial allergic rhinitis. *Laryngoscope.* 2002;112:865-9.
241. Acevedo JL, Camacho M, Brietzke SE. Radiofrequency Ablation Turbinoplasty versus Microdebrider-Assisted Turbinoplasty: A Systematic Review and Meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015;153:951-6.
242. Bukstein D, Luskin AT, Farrar JR. The reality of adherence to rhinitis treatment: identifying and overcoming the barriers. *Allergy Asthma Proc* 2011;32:265-71.
243. Ocak E, Kocaoz D, Acar B. How can we improve medical adherence to intranasal corticosteroids in children? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2017;100:194-197.
244. Braidó F, Baiardini I, Puggioni F, Garuti S, Pawankar R, Walter Canonica G. Rhinitis: adherence to treatment and new technologies. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2017;17(1):23-27.

