

Artigo de Revisão

Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos*

Allergic Rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment

Cássio da Cunha Ibiapina¹, Emanuel Savio Cavalcanti Sarinho², Paulo Augusto Moreira Camargos³, Cláudia Ribeiro de Andrade⁴, Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho⁵

Resumo

Este estudo tem como objetivo revisar a literatura a respeito da rinite alérgica quanto aos aspectos epidemiológicos, clínicos, diagnósticos e terapêuticos. A revisão da bibliografia foi realizada utilizando-se as bases de dados Medline, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e HighWire, nos últimos trinta anos, utilizando-se os descritores *allergic rhinitis*, *epidemiology*, *diagnosis*, e *treatment*. Foram selecionados 60 artigos. Este estudo destaca o aumento na prevalência da rinite alérgica, sua associação com a asma, os critérios diagnósticos e seu tratamento. A classificação da rinite alérgica é apresentada, bem como as estratégias de tratamento. As modalidades terapêuticas apresentadas e discutidas são anti-histamínicos, corticóides, imunoterapia, antileucotrienos, cromoglicato dissódico e anticorpos anti-IgE, bem como a redução da exposição aos alérgenos. Finalmente, ressalta-se a importância da abordagem da rinite alérgica em saúde pública.

Descritores: Rinite/terapia; Hipersensibilidade; Epidemiologia; Diagnóstico.

Abstract

This study was a review of the literature on the epidemiological, clinical, diagnostic and therapeutic aspects of allergic rhinitis. Bibliographic searches were based on the information contained within the Medline, Latin American and Caribbean Health Sciences Literature and HighWire databases, covering the last thirty years and using the following search terms: 'allergic rhinitis', 'epidemiology', 'diagnosis' and 'treatment'. Sixty articles were selected. This study describes the increase in the prevalence of allergic rhinitis, its relationship with asthma, the diagnostic criteria and the treatment. The classification of allergic rhinitis and strategies for its treatment are presented. Therapeutic modalities presented and discussed include the administration of antihistamines, corticosteroids, immunotherapy, anti-leukotrienes, sodium cromoglycate and anti-IgE antibodies, as well as minimizing exposure to inhaled allergens. Finally, the importance of the management of allergic rhinitis in public health is emphasized.

Keywords: Rhinitis/therapy; Hypersensitivity; Epidemiology; Diagnosis.

Introdução

A rinite alérgica é definida como uma inflamação da mucosa nasal, induzida pela exposição a alérgenos que, após sensibilização, desencadeiam uma resposta inflamatória mediada por imunoglobulina E (IgE), que pode resultar em sintomas crônicos ou recorrentes. Os principais sintomas incluem rinorréia aquosa, obstrução/prurido nasais, espirros e sintomas oculares, tais como prurido e hiperemia conjuntival, os quais se resolvem espontaneamente ou através de tratamento.⁽¹⁾

Diante da sua elevada prevalência em populações urbanas, alguns autores a denominam doença da civilização

moderna.⁽²⁾ Objetiva-se apresentar, nesse artigo de revisão, os aspectos clínico-epidemiológicos mais importantes da rinite alérgica e suas implicações terapêuticas, a partir das informações obtidas nas bases de dados Medline, Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde e HighWire dos últimos trinta anos.

Aspectos epidemiológicos

O estudo colaborativo denominado *International Study on Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) mostrou

* Trabalho realizado na Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

1. Professor do Departamento de Pediatria. Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

2. Professor Adjunto da Disciplina de Pediatria. Hospital das Clínicas, Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Recife (PE) Brasil.

3. Professor Titular do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais – UFMG – Belo Horizonte (MG) Brasil.

4. Professora do Curso de Medicina. Universidade de Alfenas/Campus Belo Horizonte, Belo Horizonte (MG) Brasil.

5. Professor Adjunto. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia – UFBA – Salvador (BA) Brasil.

Endereço para correspondência: Cássio da Cunha Ibiapina. Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Minas Gerais, Av. Professor Alfredo Balena, 190, Sala 4061, CEP 30130-100, Belo Horizonte, MG, Brasil.

Tel 55 31 3248 9772 Fax 55 31 32489664. E-mail: cassioibiapina@terra.com.br

Recebido para publicação em 10/7/2007. Aprovado, após revisão, em 4/10/2007.

que há grande variação na taxa de prevalência de rinite alérgica. Além disso, foi observado aumento na prevalência nas várias regiões em que o estudo foi repetido com a mesma metodologia. Em escala mundial, a prevalência de sintomas associados à rinoconjuntivite alérgica, nos 12 meses que antecederam à aplicação do questionário padrão, variou de 2,2 a 14,6% entre crianças de 6 a 7 anos, e de 4,5 a 45,5% entre as idades de 13 e 14 anos.⁽³⁾

Na população adulta, o questionário *European Community Respiratory Health Survey* foi concebido com o objetivo de uniformizar a investigação epidemiológica dos sintomas respiratórios da asma, presença de alergias e uso de tratamento em adultos entre 20 e 44 anos, e verificou-se prevalência de sintomas de rinite de 21% na Europa.⁽⁴⁾

A realização do ISAAC no Brasil mostrou que a prevalência média de sintomas relacionados à rinite alérgica foi 29,6% entre adolescentes e 25,7% entre escolares. Quanto aos sintomas relacionados à asma ativa, a prevalência média foi de 19,0 e 24,3% entre adolescentes e escolares, respectivamente.⁽⁵⁾ O Brasil está no grupo de países que apresentam as maiores taxas de prevalência de asma e de rinite alérgica no mundo.⁽³⁾

A rinite alérgica pode ser considerada a doença de maior prevalência entre as doenças respiratórias crônicas e, apesar de não estar entre aquelas de maior gravidade, é um problema global de saúde pública, também, porque afeta a qualidade de vida dos pacientes e dificulta o controle da asma. A prevalência tem aumentado ao longo dos anos e provavelmente é subestimada, pois muitos indivíduos não a reconhecem como uma doença e não procuram atendimento médico. Por outro lado, os profissionais de saúde frequentemente negligenciam a rinite. Ainda assim, a rinite alérgica encontra-se entre as dez razões mais freqüentes para a procura de atendimento primário à saúde.⁽⁶⁾

Associação com asma

A rinite alérgica apresenta estreita relação com a asma e o estudo ISAAC mostrou que aproximadamente 80% dos pacientes asmáticos têm rinite alérgica, cuja dificuldade de controle não só é maior que a da própria asma como também interfere no controle desta.⁽⁷⁾ Pode-se dizer que asma e rinite alérgica são manifestações diferentes de uma mesma entidade nosológica, já que estão associadas por

aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e pela semelhança no tratamento, o que reforça o conceito de 'uma única via respiratória, uma única doença'.⁽⁸⁾

Baseando-se em evidências de que a asma e a rinite são manifestações de uma mesma enfermidade, especialistas de diversos países, com o apoio da Organização Mundial de Saúde, elaboraram uma extensa revisão sobre rinite alérgica e seu impacto na asma *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA). A publicação tem como objetivo atualizar os profissionais de saúde nos conhecimentos sobre rinite alérgica, destacar o impacto da rinite alérgica sobre a asma, fornecer resultados baseados em evidências sobre os métodos diagnósticos e terapêuticos disponíveis, avaliar a magnitude do problema em países em desenvolvimento, implementar linhas de tratamento, e sugerir que pacientes com rinite alérgica persistente devem ser avaliados para asma e vice-versa.⁽¹⁾

Em editorial publicado recentemente, Cruz⁽⁹⁾ afirma que a abordagem da rinite alérgica e da asma passou por três fases, a saber: 1) a fase de dissociação, na qual eram abordadas de forma dissociadas, corroborando Togias⁽¹⁰⁾ em sua análise de que o sistema respiratório foi vítima da fragmentação da medicina em especialidades médicas; 2) a fase de causalidade, onde se acreditava que a rinite alérgica poderia ter relação com a asma; e 3) a fase de identidade, da compreensão de que se trata de uma enfermidade única, sistêmica, e que as ações devem ser integradas para o diagnóstico e para o controle.

Os sintomas da rinite alérgica, independentemente da presença de asma, determinam piora na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que podem levar à fadiga, cefaléia, dificuldade de atenção e aprendizagem e a outros distúrbios sistêmicos como apnéia do sono. Na população pediátrica, pode haver déficit de atenção e hiperatividade. Juniper et al. desenvolveram e avaliaram questionários de qualidade de vida para aplicação em pacientes com rinoconjuntivite alérgica, com o objetivo de avaliar os problemas que adultos vivenciam em seu dia a dia, e verificaram que a utilização de tais questionários, com versões para crianças e adolescentes, pode ser útil em estudos epidemiológicos, clínicos, bem como para o monitoramento de pacientes.⁽¹¹⁻¹³⁾ É importante salientar, ainda, que a rinite alérgica é uma das causas da síndrome do respirador oral, que pode levar a repercussões adicionais posturais e cardíacas.

Aspectos diagnósticos

Diagnóstico clínico

Um adequado exame clínico identifica sem muitas dificuldades os sinais de rinite, tais como: hipertrofia e palidez dos cornetos inferiores, e secreção hialina, que estão associados a uma disfunção do epitélio, vasos, glândulas e nervos que, devido a um infiltrado de células inflamatórias, mediadores inflamatórios e citocinas, prejudicam o processo de aquecimento, umidificação e filtração do ar inspirado.⁽¹⁴⁾

Com relação aos sintomas, esses podem incluir paroxismos de espirros, prurido/obstrução nasal, rinorréia, prurido em orofaringe, hiperemia e prurido oculares. É importante ressaltar que pode haver co-morbidades, otite média serosa recorrente e rinosinusite crônica.

A coexistência de sibilância pode sugerir a associação com a asma e, nessas situações, a realização de provas de função pulmonar com prova broncodilatadora torna-se indispensável para avaliar a asma subclínica.⁽¹⁵⁾

Classicamente, a rinite alérgica era classificada em sazonal ou perene, mas estas categorias não correspondem à realidade em nosso meio, nem tampouco facilitam a abordagem do paciente.

A iniciativa ARIA classifica a rinite alérgica em intermitente ou persistente, leve ou moderada/grave (Quadro 1), tendo por base a frequência e intensidade dos sintomas, e seu impacto sobre a qualidade de vida do paciente.⁽¹⁾ Um estudo conduzido na França,⁽¹⁶⁾ com mais de 2.600 médicos, envolvendo 6.500 pacientes com rinite alérgica, demonstrou que 43,7% dos pacientes, diagnosticados por seus médicos como portadores de rinite sazonal, apresentavam os sintomas de maneira persistente, ou seja, por mais de quatro dias na semana e por mais de quatro semanas consecutivas no ano, enquanto 44,6% dos pacientes previamente diagnosticados como tendo rinite perene, na realidade, apresentavam os sintomas de maneira intermitente. Concluiu-se que a classificação da iniciativa ARIA é de grande importância para a prática clínica, já que correlaciona-se com a opção terapêutica.

A utilização de escores clínicos pode ser útil no dia a dia do médico, para o diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com rinite alérgica. Wilson et al.,⁽¹⁷⁾ por exemplo, descreveram um sistema de

Quadro 1 – Classificação da rinite alérgica segundo a iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*.⁽¹⁾

Intermitente
Duração dos sintomas:
<4 dias por semana ou
<4 semanas
Leve
Todos os critérios abaixo:
Sono normal
Atividades diárias, esportivas e de recreação normais
Atividades normais na escola e no trabalho
Sem sintomas incômodos
Persistente
Duração dos sintomas:
≥4 dias por semana e
≥4 semanas
Moderada a grave
Um ou mais dos critérios abaixo:
Sono anormal
Interferência em atividades diárias, esportivas e de recreação
Dificuldades na escola e no trabalho
Sintomas incômodos

escore no qual a cada um de seis sinais/sintomas (obstrução nasal, rinorréia, espirros, prurido nasal, prurido de orofaringe e prurido ocular) foi atribuída uma pontuação de 0 a 3, de acordo com a intensidade. Assim, 0 para a ausência de determinado sinal/sintoma; 1, no caso de o sinal/sintoma ser leve, bem tolerado, sem interferir no sono e nas atividades diárias do indivíduo; 2, quando o sinal/sintoma avaliado causa desconforto e interfere apenas naquelas atividades que exigem alta concentração; e 3, quando o sinal/sintoma avaliado é de forte intensidade e incômodo a ponto de impedir o sono e a realização das atividades diárias. É realizada, então, a totalização dos pontos, que pode variar de 0 a 18. Pontuação total entre 1-6 indica rinite alérgica leve, entre 7 e 12, rinite moderada e entre 13-18, rinite alérgica grave.

Exames complementares

Na rinite intermitente leve, quando o quadro clínico é inequívoco e há boa resposta ao tratamento, os exames complementares são dispensáveis. Diante de um paciente com rinite alérgica mode-

rada/grave, é recomendável a realização de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata para aeroalérgenos a fim de investigar alergia e, se não há boa resposta ao tratamento, quando possível, deve ser realizada uma nasofibroscopia ou uma avaliação otorrinolaringológica.

Testes cutâneos de leitura imediata

Os testes cutâneos de leitura imediata adequadamente padronizados e bem executados são utilizados para a investigação de atopia. São amplamente utilizados por sua técnica simples, e geralmente estão disponíveis na maioria dos serviços especializados, mas não estão disponíveis em serviços de atenção básica. Deve ser lembrado que a reatividade ao teste varia consideravelmente entre os indivíduos. Os testes devem sempre incluir um controle negativo que, geralmente, é uma solução salina e um controle positivo, que é a histamina (1 mg/mL). O teste cutâneo de leitura imediata é um indicador de se há ou não sensibilização, de acordo com a suspeita da história clínica, e, quando bem realizado, é de grande valor educacional para o paciente. Os aeroalérgenos que apresentam maior prevalência de positividade em nosso meio são os ácaros (*Blomia tropicalis* e *Dermatophagoides pteronyssinus*), as baratas (*Blattella germanica* e *Periplaneta americana*) e os fungos (*Alternaria* spp. e outros).⁽¹⁸⁾

Fatores relacionados ao paciente, extrato e técnica podem interferir na realização do teste. Deve ser dada especial atenção à padronização dos alérgenos e à distância entre a colocação dos antígenos. A realização do teste deve ser protelada após reações sistêmicas graves, quando há um consumo de IgE específico para determinado antígeno, e podem ocorrer resultados falso-negativos.⁽¹⁸⁾

Citologia nasal

A citologia nasal, com a utilização de técnica adequada, pode contribuir, em casos de exceção, para o diagnóstico diferencial das causas mais frequentes de rinite persistente, a saber: rinosinusite alérgica; rinosinusite não alérgica com eosinofilia; e rinosinusite infecciosa viral ou bacteriana.

A citologia nasal pode ser útil no diagnóstico diferencial entre rinite alérgica e outras formas clínicas de rinite crônica, como a rinite vasomotora e infecciosa. Ressalta-se que é um método não invasivo e de baixo custo. A dificuldade encontrada

é que não há padronização das técnicas de citologia nasal disponíveis na prática clínica (esfregaço de *swab*, material assoado ou curetagem), e mesmo a citologia de lavado nasal apresenta técnicas de coletas diversas, muitas vezes utilizadas apenas como instrumento de pesquisa. A técnica simplificada da citologia nasal quantitativa descrita por Cruz et al. inicia-se com um lavado nasal, sendo contado o número de células e, em seguida, obtendo-se lâmina de citocentrifugação para contagem diferencial. É uma técnica de baixo custo, podendo auxiliar no diagnóstico diferencial e até mesmo na avaliação da resposta à terapêutica das rinosinusopatias. É um procedimento limitado à pesquisa em virtude da não padronização de técnicas.^(7,19)

IgE total e IgE específica

A dosagem de IgE bem como a eosinofilia no sangue periférico e na secreção nasal são indicadores indiretos de atopia, pouco sensíveis e pouco específicos. A ocorrência de helmintíases intestinais, ainda existentes no Brasil, limita ainda mais a valorização da elevação de IgE total no sangue periférico. A dosagem de IgE total deve acompanhar as dosagens de IgE específicas para uma adequada interpretação.

A dosagem do nível sérico de IgE total tem sido usada em uma variedade de condições. Como triagem de condições atópicas, é um dos exames realizados com frequência; entretanto, sua elevação não é específica de condição atópica, podendo representar, por exemplo, infecção parasitária. É importante ressaltar, ainda, que 35 a 50% dos pacientes com rinite alérgica têm níveis normais de IgE total, enquanto que 20% dos indivíduos não atópicos apresentam níveis elevados.^(7,20)

A determinação de IgE específica, fornecendo dados quantitativos, complementa os resultados dos testes cutâneos, quando necessário. A vantagem da IgE específica é que, por ser uma coleta sanguínea, não leva nenhum risco ao paciente e, com 1 mL de sangue, pode-se dosar até 16 alérgenos, com muito menor incômodo doloroso. Além disso, os anti-histamínicos não influenciam os resultados, e pode ser o exame de preferência para os lactentes. Por outro lado, a IgE específica pode sofrer influências do aumento policlonal da IgE total, como ocorre nas helmintíases, e é um exame bem mais dispendioso que os testes cutâneos de leitura imediata.

Nasofibroscopia

A videonasofaringoscopia deve ser solicitada quando os pacientes apresentam rinite alérgica persistente refratária ao tratamento, para investigar alterações estruturais como causa da obstrução das vias aéreas superiores, tal como nos casos de tecido adenoideano com crescimento em direção às coanas, causando obstrução nasal importante na criança, cuja radiografia em perfil de cavum não mostra alterações compatíveis, além de ser útil na avaliação e diagnóstico de alterações documentadas na radiografia, tais como pólipos isolados ou polipose nasal. Este exame fornece uma visão clara das vias aéreas superiores, detalhando o meato médio e superior, recesso esfenoidal, nasofaringe posterior, estruturas da orofaringe e laringe. A nasofibroscopia pode ser realizada fora do ambiente hospitalar. Santos et al. realizaram o exame em 368 crianças de 6 a 13 anos na própria escola, sem necessidade de contenção ou qualquer tipo de sedação.^(7,21)

Rinometria acústica, rinomanometria e pico do fluxo inspiratório nasal

A avaliação dos pacientes com rinite alérgica é feita no dia a dia apenas pela anamnese e exame clínico, buscando sinais e sintomas já descritos. Apesar de ser suficiente para a maioria dos pacientes, quando possível podem-se agregar medidas objetivas para o diagnóstico e avaliação da resposta terapêutica. A utilização de medidas objetivas é ainda mais importante em pesquisa clínica, quando é desejável a comparação de variáveis quantitativas. A obstrução nasal é um dos sintomas que trazem maior desconforto para o paciente e pode ser quantificada em laboratório, através da rinometria acústica ou rinomanometria e, nos consultórios e até mesmo no domicílio do paciente, mediante a utilização do medidor do pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN; Figura 1).

A rinometria acústica analisa ondas de ultra-som refletidas da cavidade nasal para calcular a área de corte transversal em qualquer ponto desta cavidade, assim como para determinar o volume nasal, sendo um método objetivo para medir a obstrução nasal de forma indolor, de fácil execução e de maneira reprodutível.⁽²²⁾ Por outro lado, a rinomanometria consiste num teste dinâmico que permite avaliar a patência nasal através de uma medida objetiva da via aérea nasal realizada por meio da relação entre



Figura 1 - Medidor do pico do fluxo inspiratório nasal.

a pressão e o fluxo transnasais. Entretanto, esses testes são de difícil acesso, devem ser executados e analisados por otorrinolaringologistas, e estão restritos a pesquisas.⁽²³⁾

A medida do PFIN é uma alternativa eficaz, simples, econômica e portátil à rinomanometria. A resposta ao tratamento em pacientes com rinite alérgica, avaliada por meio da medida de PFIN domiciliar, foi estudada em 38 pacientes não asmáticos com idade média de 30 anos.⁽²⁴⁾ Os pacientes foram divididos em três grupos, que receberam diferentes tratamentos para rinite alérgica (cetirizina + placebo, ou cetirizina + mometasona, ou cetirizina + montelucaste) durante quatro semanas. Foram realizadas duas medidas diárias do PFIN, uma pela manhã e outra à noite. Além disso, os pacientes preencheram tabelas de escore clínico, diariamente, informando sobre a ocorrência de sintomas e o impacto destes em suas atividades cotidianas. Houve correlação significativa ($p < 0,01$) entre os sintomas nasais e as medidas diárias do PFIN pela manhã ($r = -0,51$) e à noite ($r = -0,56$) e, também, entre o impacto dos sintomas nas atividades diárias e o PFIN pela manhã ($r = -0,42$) e à noite ($r = -0,48$). No estudo, concluiu-se que o PFIN é uma medida objetiva e útil para a avaliação em curto prazo da resposta ao tratamento da rinite alérgica.

Alguns estudos demonstraram uma boa correlação entre o PFIN e a rinomanometria.⁽²⁵⁾ Em estudo no qual se comparou a rinomanometria ao pico de fluxo inspiratório nasal, houve boa correlação, que foi estatisticamente significativa, entre os dois métodos ($p < 0,01$) e concluiu-se que o PFIN é técnica barata, de fácil execução e com boa correlação com a rinomanometria.⁽²⁶⁾

É necessário salientar que os resultados do PFIN dependem da cooperação do paciente e da impressão do examinador, que irá determinar

quando o paciente conseguiu realizar uma manobra adequada. Além disso, uma outra limitação é o fato de avaliar apenas um dos sintomas da rinite alérgica, que é a obstrução nasal. Entretanto, pela facilidade de utilização, pode ser de grande valia no dia a dia dos clínicos e pediatras, já que os demais sintomas podem ser avaliados objetivamente com a utilização de escores clínicos e questionários de qualidade de vida.⁽²⁷⁾

Óxido nítrico nasal

O óxido nítrico é um constituinte normal do ar exalado na respiração humana e suas funções biológicas consistem na participação no sistema imunológico, na neurotransmissão, vasodilatação e broncodilatação. Por ser um marcador da inflamação eosinofílica, encontra-se elevado nos pacientes com rinite alérgica. A aplicação no diagnóstico e acompanhamento de diversas doenças pulmonares, com destaque para a asma, tem sido descrita. O emprego desse método, por ora, está limitado ao campo da pesquisa e, infelizmente, ainda não está ao alcance da maioria dos centros de referência brasileiros.⁽²⁸⁻³¹⁾

Aspectos terapêuticos

Medidas gerais

A inclusão de medidas gerais é etapa importante na abordagem do paciente com rinite alérgica. A fumaça do cigarro, principal poluente doméstico, pode causar efeitos nocivos no epitélio respiratório, sendo um fator de risco para a doença respiratória, especialmente rinite alérgica e asma.^(32,33)

A questão da poluição das grandes cidades, o aquecimento global e a notada relação entre poluição atmosférica e doenças respiratórias, apesar das dificuldades metodológicas de comprovação, são fatos relevantes que vêm ganhando a atenção das autoridades de saúde nos últimos anos. A elevada prevalência de rinite alérgica nos grandes centros ilustra os danos que a poluição pode estar levando à mucosa nasal.⁽³⁴⁾

Com relação à adesão às medidas de controle ambiental, a literatura demonstra variação de 17 a 42% em trabalhos nacionais e internacionais e esses achados evidenciam que nem sempre ele é realizado, e pode ser influenciado por fatores socio-

econômicos e culturais. É importante salientar que, apesar da baixa adesão e resultados conflitantes sobre a eficácia de medidas individuais, a prevenção do contato com alérgenos relevantes e irritantes do aparelho respiratório deve ser recomendada.^(35,36)

Estudos demonstram que a exposição aos alérgenos nos primeiros anos de vida resulta em declínio da função pulmonar e aumento da hiper-responsividade brônquica e dos níveis de óxido nítrico exalado, associados a um persistente influxo de eosinófilos e linfócitos T para as pequenas vias aéreas. Estudos recentes têm procurado associar a exposição ambiental, a predisposição genética e as doenças alérgicas. Em contraste com os trabalhos realizados com adultos, a maioria dos estudos em crianças sugerem que medidas de controle ambiental trazem algum benefício. Na asma ocupacional, a retirada do alérgeno está associada claramente à melhora do prognóstico.^(37,38)

O uso de solução salina nasal isotônica ou hipertônica na rinite alérgica é controverso. Alguns estudos recentes têm sugerido que a utilização de solução salina hipertônica (3%) pode ser uma terapia adicional em pacientes com rinite alérgica. Garavelo et al. conduziram estudo randomizado com 20 pacientes de seis a 12 anos, onde 10 receberam solução salina hipertônica (3%) três vezes por dia durante seis semanas; e 10 não receberam nenhum tratamento tópico nasal.^(39,40) O registro diário de um escore de sintomas foi realizado, e o uso de anti-histamínicos orais foi permitido para o alívio de sintomas. Os pacientes alocados no grupo que utilizou a solução hipertônica apresentaram menor utilização de anti-histamínicos e menor média de registro de sintomas. Outros estudos não encontraram resultados favoráveis à solução salina hipertônica. É possível que a irrigação nasal com salina hipertônica seja de maior utilidade em cirurgia nasal. Adam et al. não evidenciaram melhora nos sintomas ou na duração da rinite.⁽⁴¹⁾ É notada, na prática clínica, a queixa de ardor local em algumas crianças, embora, na literatura pesquisada, não tenham sido encontrados dados relacionados à limitação do uso em nenhuma faixa etária.

A higiene nasal pode ser feita por meio de instilação nasal de solução fisiológica, usando seringas de silicone moldado à fossa nasal. Em crianças resistentes a essa administração, a apresentação em spray pode ser uma alternativa interessante. É uma forma adjuvante ao tratamento, simples e barata, além de

reduzir a utilização de outras medicações, incluindo antibióticos, devendo ser sempre recomendada.^(42,43) A eficácia da nebulização apenas com soro fisiológico, ou a utilização de vaporizadores, não tem respaldo na literatura científica, valendo ressaltar que o soro gelado pode precipitar hiper-reatividade nasal e brônquica.

Encontram-se evidências, em alguns estudos, de que certos conservantes utilizados em soluções nasais, a exemplo do cloreto de benzalcônio, podem provocar irritação da mucosa, agravando a rinosinusite. Entretanto, a comprovação dos malefícios presumidos destes produtos, na prática clínica, carece de estudos adicionais.⁽⁴³⁾

Tratamento farmacológico

O objetivo do tratamento farmacológico da rinite alérgica é promover uma prevenção efetiva ou o alívio dos sintomas, tão segura e efetivamente quanto possível. A remoção ou a prevenção do contato com alérgenos é sempre recomendada; entretanto, a terapêutica farmacológica é frequentemente necessária. O emprego de medidas simples, como lavagem nasal com solução salina ou a adição de anti-histamínico tópico ou oral associado a uma baixa dose de corticóide intranasal, pode ajudar no controle da rinite alérgica e das rinosinusites crônicas.^(44,45)

Anti-histamínicos

A rinite alérgica, como toda reação alérgica, pode apresentar duas fases. A primeira, chamada imediata, ocorre minutos após o estímulo antigênico, e a segunda ocorre quatro a oito horas após o estímulo, sendo denominada fase tardia ou inflamatória. Ambas apresentam liberação de mediadores químicos, sendo a histamina o principal mediador liberado na primeira fase através da degranulação de mastócitos e basófilos.⁽⁴⁶⁾

A histamina é o principal mediador responsável pelo aparecimento dos sintomas característicos da rinite alérgica, a saber, espirros em salva, coriza, e prurido/obstrução nasais. Ela foi identificada por Windaus e Vogt em laboratório, pela primeira vez, em 1907 e, desde então, foram iniciados estudos em busca de drogas que pudessem coibir seus efeitos.^(46,47)

Os receptores histamínicos podem ser classificados em quatro grupos, os receptores H1, H2, H3

e H4, diferindo entre si pela sua expressão, transdução de sinal e função, sendo os dois últimos de menor importância. Todos os receptores histamínicos pertencem à superfamília de receptores acoplados a uma proteína G. O receptor de proteína G na posição H1, codificado pelo cromossoma 3, é responsável por diversos sintomas de doenças alérgicas, como rinorréia, broncoconstrição e contração da musculatura gastrointestinal.^(46,47)

Nos dias atuais, com os avanços nos conhecimentos de farmacologia molecular, os anti-histamínicos anti-H1 têm sido reclassificados como agonistas reversos ao invés de antagonistas de receptor H1. Os receptores H1 são acoplados a uma proteína G, na qual as conformações ativa e inativa coexistem em equilíbrio. O grau de ativação do receptor na ausência da histamina é uma atividade constitutiva e a atuação da histamina como agonista é por combinação e estabilização da conformação ativada do receptor H1, com preponderância do estado ativo. O agonista reverso tem uma afinidade maior pelo estado inativo, o que leva à estabilização do receptor e, conseqüentemente, à indução do estado inativo.^(46,47)

Os anti-histamínicos foram sintetizados e introduzidos no tratamento da rinite alérgica há mais de 50 anos, os chamados de primeira geração, que têm como principal efeito adverso a sonolência. Estão disponíveis no mercado e, dentre aqueles fornecidos pelo sistema único de saúde, estão o hidroxizine, derivado das piperazinas, e a dextroclorfeniramina, derivada das alquilaminas.

A partir da década de 70, pesquisas levaram à descoberta de novos anti-histamínicos que provocassem menos efeitos colaterais, como a loratadina, cetirizina, levocabastina, azelastina, epinastina, ebastina, fexofenadina, e outros.^(47,48)

Assim, os anti-H1 podem ser divididos em anti-H1 clássicos, de primeira geração ou sedantes, e anti-H1 não-clássicos, de segunda geração ou pouco sedantes. A diferença entre eles reside no fato de os anti-H1 sedantes possuírem uma estrutura química mais simples, serem lipossolúveis, e atravessarem a barreira hematoencefálica, vindo a provocar sonolência, fadiga, dificuldade de aprendizado, confusão mental e alterações do apetite.

Isto já ocorre com menor intensidade com os anti-H1 de segunda geração, que têm estrutura química mais complexa, e atravessam pouco a barreira hematoencefálica, provocando menos

sono.⁽⁴⁸⁾ Os de segunda geração são os preferenciais, pela relação mais favorável entre eficácia e segurança.

Corticóides intranasais

Os corticóides intranasais constituem o tratamento de primeira escolha para as formas persistentes de rinite alérgica, desde o início da década de 90. Os parafefeitos sistêmicos são indetectáveis quando usados na dose recomendada. Além disso, a aplicação de dose diária pela manhã mostrou minimizar o potencial impacto no eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA).⁽⁴⁸⁾

A ação dos corticóides intranasais é direcionada à redução da inflamação da mucosa nasal, levando à melhora da obstrução nasal, do prurido, espirros, bem como da rinorréia. Ressalta-se que a facilidade posológica contribui para a maior adesão ao tratamento.^(45,48)

O uso prolongado de corticóides intranasais naqueles pacientes que requerem tratamento por muitos anos e a necessidade de associação de esteróides por outras vias tornam maiores as possibilidades de supressão do eixo HHA e de um retardo no crescimento estatural nas crianças. Em particular, nos pacientes com rinite alérgica e asma, que recebem corticóide de uso tópico nasal e pulmonar, seria recomendável a associação de outro grupo de fármacos, visando reduzir a carga total do corticóide tópico respiratório. É importante ressaltar que a vigilância do crescimento deve ser redobrada nesses pacientes. Com relação aos efeitos colaterais locais, verifica-se, raramente, a presença de irritação local, sangramento e perfuração septal.⁽⁴⁵⁾

Por causa de sua boa atividade anti-inflamatória, baixa absorção e metabolismo de primeira passagem, corticóides tópicos de segunda geração são o tratamento de escolha na rinite alérgica persistente.

Desde a década de 70, com a introdução do dipropionato de beclometasona, os corticóides intranasais têm sido utilizados com sucesso em pacientes com rinite alérgica.⁽⁴⁹⁻⁵¹⁾ Os corticosteróides disponíveis para uso nasal, no Brasil, incluem a beclometasona, triancinolona, budesonida, fluticasona e mometasona, sendo esses dois últimos eficazes em regime de dose única diária. A forma aquosa é melhor tolerada por causar menos irritação na mucosa, além de fixar melhor e não ter propelentes.

É necessário ressaltar que corticosteróides de primeira geração, como a dexametasona e a beta-metasona, apresentam efeitos sistêmicos quando administrados de forma intranasal e, portanto, são contra-indicados.

Outras opções terapêuticas

Cromoglicato dissódico

O cromoglicato dissódico é um estabilizador de mastócitos que pode ser utilizado para o tratamento da rinite alérgica e apresenta mínimos efeitos colaterais; no entanto, sua eficácia é modesta. Em estudo que avaliou a eficácia dessa medicação, observou-se que o cromoglicato aliviou a rinorréia e o prurido nasal quando comparado ao placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significativa entre o grupo que recebeu a medicação e o que recebeu o placebo. Por outro lado, a sibilância e a obstrução nasal foram significativamente aliviadas com o cromoglicato.⁽⁵²⁾

Uma das limitações da utilização do cromoglicato dissódico é a necessidade de administração quatro vezes ao dia, levando a uma menor adesão em longo prazo. É interessante salientar que pode ser uma opção para os casos mais leves ou quando se deseja retirar os esteróides em um paciente que respondeu bem mas vem usando a droga há muito tempo, e ainda não se tem segurança que permanecerá bem sem medicação.

Antileucotrienos

O montelucaste é um antagonista seletivo do receptor do leucotrieno cisteínico tipo 1, encontrado nas vias aéreas de humanos. Sabe-se que os leucotrienos atuam como mediadores inflamatórios e têm importante papel na fisiopatologia da rinite alérgica.

Estudos clínicos já demonstraram que o uso de montelucaste via oral, na dose de 10 mg uma vez ao dia (para adultos), é bem tolerado e traz alívio significativo dos sintomas nasais diurnos e noturnos além dos sintomas oculares da rinite alérgica. O custo da medicação torna-se um empecilho para parcela da população, e sua eficácia é baixa como monoterapia, sendo mais utilizado como tratamento adjuvante em pacientes que não apre-

sentam resposta satisfatória a anti-histamínicos e corticóides intranasais.^(53,54)

Anticorpos anti-IgE

A produção de IgE é o principal mecanismo das reações de hipersensibilidade em pacientes portadores de rinite alérgica. Interage com receptores de baixa e alta afinidade. O anticorpo monoclonal anti-IgE ainda não teve sua utilização liberada para o tratamento de rinite alérgica, embora ensaios clínicos tenham revelado a sua eficácia.^(55,56)

Imunoterapia

A imunoterapia deve ser considerada em casos de rinite alérgica persistente moderada/grave que não responderam satisfatoriamente à terapia convencional. Consiste em uma técnica em que pequenas quantidades de extrato de alérgenos são injetadas no tecido subcutâneo, por alguns anos, objetivando amenizar os sintomas advindos da exposição a estes mesmos alérgenos.⁽⁵⁷⁾

Uma das principais barreiras para o sucesso do tratamento com a imunoterapia é o fato de que, normalmente, estes pacientes costumam ser alérgicos a mais de um tipo de substância, dificultando, assim, a identificação do alérgeno candidato à vacina.

Estudos controlados mostraram que a imunoterapia é eficaz em pacientes com hipersensibilidade a picadas de insetos e em pacientes com rinoconjuntivite alérgica e asma.⁽⁵⁸⁾ O maior risco do uso de imunoterapia específica é a anafilaxia. Por isso, pacientes submetidos à imunoterapia necessitam de supervisão rigorosa por um profissional experiente, para que quaisquer manifestações prodrômicas de anafilaxia sejam reconhecidas e tratadas prontamente. Estes pacientes também apresentam risco de exacerbar a sua asma.

Inalação nasal de corticóide para tratamento simplificado da asma e rinite alérgica

Asma e rinite alérgica apresentam inter-relações estreitas de natureza morfológica, epidemiológica, fisiopatológica e clínica e, por isso, passaram a ser consideradas manifestações de um mesmo processo patológico: a inflamação alérgica contígua das vias aéreas. A estratégia unificada de tratamento, ou seja, a inalação nasal de corticóide inalatório para o

tratamento de rinite alérgica e asma, que consiste no uso do aerossol dosimetrado administrado através de inalação nasal, com auxílio de máscara facial acoplada a espaçador valvulado de grande volume, teve sua eficácia demonstrada em dois ensaios clínicos recentes.^(58,59) Tais achados apontam para a redução do custo e dos efeitos colaterais e para a melhora da adesão ao tratamento de pacientes com asma e rinite alérgica persistentes.

Comentários finais

A rinite alérgica apresenta elevada prevalência no Brasil, evidenciada em recentes estudos epidemiológicos. A relação com a asma é estreita e a abordagem deve ser integrada. O diagnóstico clínico é suficiente na maioria dos casos, podendo ser confirmado por testes alérgicos. A utilização de anti-histamínicos, preferencialmente não sedantes, quando necessário, é uma alternativa nas formas intermitente e leve de rinite alérgica. Os corticosteróides intranasais ficam reservados para as formas persistente moderada e grave, que muitas vezes necessitam de tratamento adjuvante com anti-histamínicos e, eventualmente, descongestionantes nasais.

A iniciativa *Global Alliance against Respiratory Diseases*, da Organização Mundial de Saúde, lançada no Brasil recentemente, pretende, por intermédio de ações em parceria com o Ministério da Saúde, melhorar as ações de prevenção e tratamento de doenças respiratórias crônicas, inclusive da rinite alérgica.

Referências

1. 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-S334.
2. Holgate ST, Broide D. New targets for allergic rhinitis--a disease of civilization. *Nat Rev Drug Discov*. 2003;2(11):902-14.
3. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368(9537):733-43. Erratum in: *Lancet*. 2007;370(9593):1128.
4. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J*. 2004;24(5):758-64.
5. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82(5):341-6.

6. International Consensus Report on the diagnosis and management of rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. Allergy. 1994;49(19 Suppl):1-34.
7. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet. 1998;351(9111):1225-32.
8. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, et al. Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol. 1998;81(5 Pt 2):478-518.
9. Cruz AA. The 'united airways' require an holistic approach to management. Allergy. 2005;60(7):871-4.
10. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(6):1171-83; quiz 1184.
11. Juniper EF, Thompson AK, Ferrie PJ, Roberts JN. Validation of the standardized version of the Rhinoconjunctivitis Quality of Life Questionnaire. J Allergy Clin Immunol. 1999;104(2 Pt 1):364-9.
12. Juniper EF, Rohrbaugh T, Meltzer EO. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. J Allergy Clin Immunol. 2003;111(3):484-90.
13. Juniper EF, Ståhl E, Doty RL, Simons FE, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol. 2005;115(3 Suppl 1):S390-S413.
14. Raphael GD, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. J Allergy Clin Immunol. 1991;87(2):457-67.
15. Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. N Engl J Med. 2005;353(18):1934-44.
16. Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J; PRAGMA. Validation of the classification of ARIA (allergic rhinitis and its impact on asthma). Allergy. 2003;58(7):672-5.
17. Wilson AM, Dempsey OJ, Sims EJ, Lipworth BJ. A comparison of topical budesonide and oral montelukast in seasonal allergic rhinitis and asthma. Clin Exp Allergy. 2001;31(4):616-24.
18. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V, et al. [Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project--PROAL] [Article in Portuguese] J Pediatr (Rio J). 2004;80(3):203-10.
19. Cruz AA, Carvalho EM. Citologia nasal quantitativa simplificada (CNQS). Rev Bras Alerg Immunopatol. 1997;20(2):56-74.
20. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Motta ME, Oliveira FH, Sarinho ES. Total IgE level in respiratory allergy: study of patients at high risk for helminthic infection. J Pediatr (Rio J). 2006;82(4):255-9.
21. Santos RS, Cipolotti R, D'Ávila JS, Gurgel RQ. Escolares submetidos a videonasofaringoscopia na escola: achados e aceitação. J Pediatr (Rio J). 2005;81(6):443-6.
22. Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. J Appl Physiol. 1989;66(1):295-303.
23. Chan KO, Huang ZL, Wang DY. Acoustic rhinometric assessment of nasal obstruction after treatment with fluticasone propionate in patients with perennial rhinitis. Auris Nasus Larynx. 2003;30(4):379-83.
24. Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, Coutie WJ, Paterson MC, Lipworth BJ. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak inspiratory flow. Clin Exp Allergy. 2000;30(6):833-8.
25. Wihl JA, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. Ann Allergy. 1988;61(1):50-5.
26. Holmström M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. Rhinology. 1990;28(3):191-6.
27. Prescott CA, Prescott KE. Peak nasal inspiratory flow measurement: an investigation in children. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 1995;32(2):137-41.
28. Chatkin JM, Djupesland PER, Quian W, Haight J, Zamel N. Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. J Bras Pneumol. 2000;26(1):36-43.
29. Baraldi E, Azzolin NM, Carrà S, Dario C, Marchesini L, Zacchello F. Effect of topical steroids on nasal nitric oxide production in children with perennial allergic rhinitis: a pilot study. Respir Med. 1998;92(3):558-61.
30. Arnal JF, Didier A, Rami J, M'Rini C, Charlet JP, Serrano E, et al. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. Clin Exp Allergy. 1997;27(4):358-62.
31. Kharitonov SA, Rajakulasingam K, O'Connor B, Durham SR, Barnes PJ. Nasal nitric oxide is increased in patients with asthma and allergic rhinitis and may be modulated by nasal glucocorticoids. J Allergy Clin Immunol. 1997;99(1 Pt 1):58-64.
32. Mello PR, Pinto GR, Botelho C. Influência do tabagismo na fertilidade, gestação e lactação. J Pediatr (Rio J). 2001;77(4):257-64.
33. Prietsch SOM, Fisher GB, César JA, Fabris AR, Mehama H, Ferreira THP et al. Doença aguda das vias aéreas inferiores em menores de cinco anos: influência do ambiente doméstico e do tabagismo materno. J Pediatr (Rio J). 2002;78(5):415-22.
34. Sole D. Poluição e doenças respiratórias. J Pediatr (Rio J). 1997;73(3):143-4.
35. Arruda LK. Controle ambiental na asma: recomendar ou não recomendar, eis a questão! J Bras Pneumol. 2005;31(1):3-4.
36. Jentzsch NS, Camargos PAM, Melo EM. Adesão às medidas de controle ambiental na asma. Rev bras alergia imunopatol. 2002;25(6):192-199.
37. Marinho S, Simpson A, Custovic A. Allergen avoidance in the secondary and tertiary prevention of allergic diseases: does it work? Prim Care Respir J. 2006;15(3):152-8.
38. Gore RB, Curbishley L, Truman N, Hadley E, Woodcock A, Langley SJ, et al. Intranasal air sampling in homes: relationships among reservoir allergen concentrations and asthma severity. J Allergy Clin Immunol. 2006;117(3):649-55.
39. Garavello W, Romagnoli M, Sordo L, Gaini RM, Di Bernardino C, Angrisano A. Hypersaline nasal irrigation in children with symptomatic seasonal allergic rhinitis: a randomized study. Pediatr Allergy Immunol. 2003;14(2):140-3.
40. Garavello W, Romagnoli M, Gaini RM. Hypertonic or isotonic saline for allergic rhinitis in children. Pediatr Allergy Immunol. 2005;16(1):91-2.
41. Adam P, Stiffman M, Blake RL Jr. A clinical trial of hypertonic saline nasal spray in subjects with the common cold or rhinosinusitis. Arch Fam Med. 1998;7(1):39-43.
42. Papsin B, McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. Can Fam Physician. 2003;49:168-73.

43. Passàli D, Damiani V, Passàli FM, Passàli GC, Bellussi L. Atomized nasal douche vs nasal lavage in acute viral rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(9):788-90.
44. Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108(1 Suppl):S59-S64.
45. II Consenso Brasileiro sobre Rinites. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2006;29(1):29-59.
46. Bakker RA, Schoonus SB, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H(1)-receptor activation of nuclear factor-kappa B: roles for G beta gamma- and G alpha(q/11)-subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol.* 2001;60(5):1133-42.
47. Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory actions and cardiac effects. *Clin Exp Allergy.* 2002;32(4):489-98.
48. Stempel D. Improving the value of care for allergic rhinitis. *Drug Benefit Trends* 1996;8(1):11-2.
49. Juniper EF, Ståhl E, Doty RL, Simons FE, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115(3 Suppl 1):S390-S413.
50. Mygind N. Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. *Br Med J.* 1973;4(5890):464-6.
51. International Consensus Report (ICR) of the diagnosis and management of rhinitis. *Allergy* 1994;49(1):1-36.
52. Meltzer EO; NasalCrom Study Group. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin Ther.* 2002;24(6):942-52.
53. Nayak AS, Philip G, Lu S, Malice MP, Reiss TF; Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2002;88(6):592-600.
54. Ribeiro JD, Toro AA, Baracat EC. Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 Suppl):S213-21.
55. Casale TB, Condemi 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(23):2956-67.
56. Sarinho E, Cruz AA. Anti-IgE monoclonal antibody for the treatment of the asthma and other manifestations related to allergic diseases. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5 Suppl):S127-S32.
57. Wilson DR, Torres Lima M, Durham SR. Sublingual immunotherapy for allergic rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 2. Art. No.: CD002893. DOI: 10.1002/14651858.CD002893.
58. Camargos PA, Rodrigues ME, Lasmar LM. Simultaneous treatment of asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol.* 2004;38(3):186-92.
59. Camargos P, Ibiapina C, Lasmar L, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy.* 2007;62(3):310-6.