

CÁSSIO DA CUNHA IBIAPINA

**ASMA E RINITE ALÉRGICA:
SEMELHANÇAS EPIDEMIOLÓGICAS,
FISIOPATOLÓGICAS E
ABORDAGEM UNIFICADA**

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Belo Horizonte

2006

CÁSSIO DA CUNHA IBIAPINA

**ASMA E RINITE ALÉRGICA:
SEMELHANÇAS EPIDEMIOLÓGICAS,
FISIOPATOLÓGICAS E
ABORDAGEM UNIFICADA**

Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, como requisito parcial para a obtenção do grau de Doutor.

Área de concentração: Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientador: Prof. Paulo Augusto Moreira
Camargos - UFMG

Co-orientador: Prof. Álvaro Augusto da Cruz
Filho - UFBA

Belo Horizonte

2006

UNIVERSIDADE FEDERAL DE MINAS GERAIS

Reitora da Universidade Federal de Minas Gerais

Profa. Ana Lúcia Almeida Gazzola

Vice-Reitor

Prof. Marcos Borato Viana

Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Geraldo Brasileiro Filho

Vice-Diretor da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Prof. Joel Alves Lamounier

Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Francisco José Penna

Vice-coordenador do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Joel Alves Lamounier

Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde - Área de Concentração em Saúde da Criança e do Adolescente

Coordenador: Prof. Francisco José Penna

Subcoordenador: Prof. Joel Alves Lamounier

Prof. Eduardo Araújo de Oliveira

Prof^a. Ivani Novato Silva

Prof. Marco Antônio Duarte

Prof. Marcos Borato Viana

Prof^a. Regina Lunardi Rocha

Prof. Roberto Assis Ferreira

Miguir Terezinha Vieccelli Donoso (Rep. Discente – Titular)

Valéria Tassara (Rep. Discente – Suplente)

AGRADECIMENTOS

Ao Professor Paulo Augusto Moreira Camargos, que, com seu entusiasmo, perseverança, disponibilidade e exemplo, mesmo nos momentos mais críticos ao longo desta jornada, sempre me apoiou.

Ao professor Álvaro Augusto Souza da Cruz Filho, que tanto me apoiou ao longo da jornada que se tornou co-orientador do trabalho. A aprendizagem durante o estágio em Salvador-BA municiou-me de entusiasmo para os trabalhos e a distância não foi empecilho para uma orientação de alta qualidade.

Ao professor Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, que orientou na redação dos artigos sobre a associação asma e rinite alérgica e de rinite alérgica. Mais um exemplo de que nos dias atuais a distância geográfica é relativa.

À professora Mary Elisabeth dos Santos, que, com seu trabalho precursor, serviu de inspiração para o presente ensaio clínico e sempre me apoiou desde a realização do projeto.

À professora Laura Maria Belisário Facury Lasmar, que, com dedicação aos pacientes do PAM Campos Salles e apoio incondicional no dia-a-dia de recrutamento dos pacientes, possibilitou-me a realização do ensaio clínico deste estudo. Tornou-se conselheira e amiga.

À professora Cristina Gonçalves Alvim, que desde os tempos de residência médica caminha junto comigo em projetos e ideais, tornando-se incentivadora, braço direito em momentos de insegurança e sendo fundamental na elaboração do artigo sobre a epidemiologia da asma e rinite alérgica.

À equipe de enfermagem do PAM Campos Salles, que me recebeu tão bem.

À direção do PAM Campos Salles, local de assistência pública exemplar e que vem servindo de cenário para pesquisas relevantes no meio acadêmico.

Aos alunos que participaram deste estudo, fazendo sua iniciação científica: Sandra Coscarelli, Frederico Costa, Paula Coscarelli, Tatiana Rassi, Gabriela Costa, Fernanda Gomes e Renata Marcos Bedran. Dedicção extrema de todos eles. Sem essa contribuição o trabalho teria sido muito difícil.

Ao Grupo de Pneumologia Pediátrica, pela contribuição na minha formação. O exemplo de cada um certamente contribuiu em muito para a finalização deste estudo. Ao professor José Augusto Rubim de Moura, pela experiência clínica e praticidade fora do comum. À professora Maria Teresa Mohallen Fonseca, pelo exemplo de organização em seus estudos e o bom humor em todos os momentos. À professora Maria Jussara Fernandes Fontes, pela sensação de paz que transmite a todos, mesmo em casos difíceis. À Professora Maria Beatriz Marcos Bedran, pela prática e dinamismo nos atendimentos. À professora Irmgard de Assis, pela tranqüilidade no dia-a-dia. Ao professor Francisco Jose Caldeira Reis, pela seriedade e compromisso com os pacientes. À Dra Maria das Graças

Rodrigues Oliveira, que “atraindo” casos difíceis ensinou-me o exercício de discutir profundamente cada um deles em reuniões clínicas.

A minha família, meus pais e aos meus irmãos, que sempre me estimularam. A eles devo grande parte da minha formação pessoal e profissional. A dedicação do meu pai, professor José Dias Ibiapina e Silva, aos pacientes, aos alunos e aos estudos serviu-me de exemplo.

Ao meu tio João Dias Ibiapina e Silva, meu primeiro “professor de português” e incentivador que, infelizmente, não pôde rever meus erros ortográficos desta vez.
Descanse em paz!

A minha esposa, Valéria, pela paciência e palavras de incentivo.

Aos meus filhos, Vítor e Rodrigo, que várias vezes se acostumaram com o pai no computador nesses últimos três anos.

Enfim, a todos que não foram aqui citados, mas que contribuíram para o meu projeto de vida, agradeço e dedico este estudo.

**Se não houver frutos...
Valeu a beleza das flores...
Se não houver flores.....
Valeu a sombra das folhas...
Se não houver folhas...
Valeu a intenção da semente.**

Henfil

LISTA DE ABREVIATURAS

ARIA	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
CARAS	Combined allergic rhinitis and asthma syndrome
CFC	Clorofluorcarbono
CNQs	Citologia nasal quantitativa simplificada
CVF	Capacidade vital forçada
DP	Desvio-padrão
DPB	Dipropionato de beclometasona
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
Eo-B	Basófilos/eosinófilos
FDA	<i>Food and Drug Administration</i>
FMF	Fluticasona máscara facial
FPB	Fluticasona peça-bucal
GINA	<i>Global Initiative for Asthma</i>
HFA	Hidrofluoralcano
HHA	Hipotálamo hipófise adrenal
IC95%	Intervalo de confiança 95%
IDPM	Inaladores de dose medida pressurizados
IgE	Imunoglobulina E
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
ITE	Imunoterapia específica
ITSC	Imunoterapia subcutânea
ITSL	Imunoterapia sublingual
NO	Óxido nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds ratio</i>
PAM	Posto de atendimento médico
PEF	<i>Peak expiratory flow</i>
PFE	Pico do fluxo expiratório
PFI	Pico do fluxo inspiratório

PFIN	Pico do fluxo inspiratório nasal
RR	Risco relativo
SUS	Sistema Único de Saúde
Th	<i>T helper</i>
UFBA	Universidade Federal da Bahia
UFMG	Universidade Federal de Minas Gerais
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO.....	11
2 ARTIGOS DE REVISÃO	14
2.1 Rinite alérgica, sinusite e asma: indissociáveis? Artigo aceito para publicação no Jornal Brasileiro de Pneumologia – no prelo.....	14
2.2 Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos.....	39
2.3 Hidrofluoralcano como propelente dos aerossóis pressurizados de dose medida: histórico, deposição pulmonar, farmacocinética, eficácia e segurança. Artigo publicado no J Pediatr (Rio J).....	68
3 ARTIGOS ORIGINAIS.....	87
3.1 Rinite alérgica e asma: prevalência da doença única das vias aéreas.....	87
3.2. Rinite alérgica e asma: síndrome associada, tratamento unificado.....	100
4 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	129
ANEXOS E APÊNDICES.....	131
Apêndice A - Rinite alérgica e asma: síndrome associada, tratamento unificado.....	131
Apêndice B - Consentimento informado.....	134
Apêndice C - Lista de randomização.....	136
Apêndice D - Modelos de prescrição.....	137
Anexo A - Questionário ISAAC.....	139
Anexo B - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG – COEP.....	141

INTRODUÇÃO

O trabalho aqui apresentado tem como tema a inter-relação entre asma e rinite alérgica e suas implicações terapêuticas. Nos últimos anos, a literatura mundial vem chamando a atenção para o conceito de unicidade das vias aéreas. Expressões como *united airways disease*, rinobronquite alérgica, *combined allergic rhinitis and asthma syndrome* (CARAS) são freqüentemente encontradas em referência às inter-relações dessas entidades que passam, então, a ser consideradas manifestações de um mesmo processo anormal: a inflamação alérgica das vias aéreas.

Num primeiro momento, será apresentada a revisão de literatura sobre as semelhanças e diferenças entre asma e rinite alérgica, onde se analisam as evidências epidemiológicas, morfológicas, fisiopatológicas e clínicas que fortalecem o supramencionado conceito. Em seguida, será apresentada revisão sobre rinite alérgica e seus aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. Posteriormente, revisão sobre o hidrofluoralcano como propelente dos aerossóis pressurizados de dose-medida: histórico, deposição pulmonar, farmacocinética, eficácia e segurança.

Em relação aos artigos originais, foi realizado estudo epidemiológico tomando o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) em sua fase III sobre a prevalência da co-morbidade asma e rinite alérgica e ensaio clínico que avaliou a eficácia de um esquema terapêutico unificado e alternativo para os dois distúrbios em crianças e adolescentes. Nele, a estratégia unificada de tratamento, constituída pelo uso de fluticasona em aerossol dosimetrado

administrado através de inalação nasal com auxílio de máscara facial acoplada a espaçador valvulado, foi comparada ao tratamento convencional de asma e utilização de droga desprovida de atividade antiinflamatória para alívio dos sintomas de rinite alérgica. A eficácia do tratamento unificado foi discutida no contexto social e epidemiológico das duas doenças. Os resultados favorecem a modalidade do tratamento proposto e indicam a necessidade de avaliação de formas de terapêutica unificada que objetivem a redução da inflamação alérgica da mucosa nasal e brônquica simultaneamente.

Como pode ser observado, seria impossível condensar esse volume de informações em um único trabalho.

Assim, decidiu-se apresentar o presente estudo em um novo formato que se enquadra nas novas determinações do colegiado do Programa de Ciências da Saúde – Área de Concentração Saúde da Criança e do Adolescente. Essas recomendações permitem que as dissertações de mestrado e teses de doutorado sejam apresentadas em formato de artigo(s) científico(s), visando a aumentar a divulgação e o alcance das pesquisas científicas realizadas no âmbito da Faculdade de Medicina da UFMG. Sua confecção está no formato de artigos científicos a serem submetidos a revistas médicas. Sendo assim, sua estruturação foi elaborada da seguinte maneira:

Artigo 1. Rinite alérgica, sinusite e asma: indissociáveis? **Artigo publicado no Jornal Brasileiro de Pneumologia – (2006;32:357-66)**

Artigo 2. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos.

Artigo 3. Hidrofluoralkano como propelente dos aerossóis pressurizados de dose-medida: histórico, deposição pulmonar, farmacocinética, eficácia e segurança-

Artigo publicado no Jornal de Pediatria (Rio J) – (2004;80:441-6).

Artigo 4. Rinite alérgica e asma: prevalência da doença única das vias aéreas.

Artigo 5- Rinite alérgica e asma: síndrome associada, tratamento unificado.

2 ARTIGOS DE REVISÃO

2.1 Rinite alérgica, sinusite e asma: indissociáveis?

Allergic rhinitis, sinusitis and asthma: hard to dissociate?

Artigo aceito para publicação no *Jornal Brasileiro de Pneumologia* – no prelo

Resumo

Objetivo: rever a literatura, ressaltando aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos relacionados à abordagem unificada de rinossinusite alérgica e da asma, com as respectivas implicações terapêuticas. **Métodos:** o levantamento bibliográfico foi realizado a partir das informações disponibilizadas pelas bases de dados Medline, MD Consult, Highwire, Medscape, LILACS e por pesquisa direta, dos últimos 30 anos, utilizando-se os termos *allergic rhinitis* e *asthma*. **Resultados:** foram selecionados 55 artigos originais em revisão não sistemática abordando a questão da associação clínica entre rinossinusite alérgica e asma. Verifica-se que, nos últimos anos, com o uso de medicamentos tópicos para as vias aéreas superiores ou para as vias aéreas inferiores, a abordagem terapêutica tem sido distinta. Entretanto, inúmeros inquéritos epidemiológicos, estudos de imunopatologia e clínicos demonstram a inter-relação entre asma e rinossinusite alérgica, caracterizada por: a) a rinite alérgica encontra-se associada à asma e constitui-se em fator de risco independente do seu aparecimento; b) as características imunopatológicas da rinite alérgica e da asma são semelhantes; c) a rinite alérgica e a asma são manifestações de uma enfermidade sistêmica; d) o controle da rinite alérgica favorece o controle da asma. **Conclusão:** a estreita associação entre rinite alérgica e asma requer a integração das abordagens diagnóstica, terapêutica e profilática dessas enfermidades. Opções terapêuticas que permitam o controle simultâneo de ambas oferecem vantagens relacionadas ao custo e à tolerabilidade.

Palavras-chave: asma. Rinite alérgica. Tratamento. Epidemiologia. Fisiopatologia.

Introdução

Apesar da associação clínica entre rinite alérgica e asma ser reconhecida há séculos, nos últimos anos, com o aumento do uso de substâncias inalatórias específicas para as vias aéreas superiores e para as vias aéreas inferiores, a abordagem terapêutica dessas vias aéreas tem sido distinta. A introdução na literatura de termos como *rinobronquite alérgica* e *doença única das vias aéreas* pode facilitar a assimilação do conceito de inflamação alérgica contígua das vias aéreas ou, pelo menos, alertar os profissionais que cuidam exclusivamente das vias aéreas inferiores para considerarem como necessária também a abordagem das vias aérea superiores e vice-versa.¹

A par do aumento do número de estudos epidemiológicos sobre a coexistência de rinite alérgica e asma, vem sendo amplamente discutida a importância das infecções das vias aéreas superiores como fator de exacerbação da asma e da presença de rinite alérgica como fator de risco de sinusites.²

Apesar da distribuição geográfica e da associação epidemiológica de asma, rinite alérgica ou sinusite diferirem, a coexistência de asma e rinite alérgica e/ou sinusite tem sido observada desde Galeno.³ Tal fato tem sido interpretado de duas maneiras: como duas entidades distintas ou como expressão de uma mesma doença que acomete simultaneamente o trato respiratório superior e inferior, provavelmente em decorrência de fatores de risco e patogênese comuns, o que parece ser mais evidente.

Baseando-se nessas assertivas, especialistas de diversos países, juntamente com a Organização Mundial de Saúde, elaboraram um documento sobre a rinosinusite alérgica e seu impacto na asma, denominado *Allergic*

Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA). Esse documento tem como objetivo atualizar os conhecimentos sobre a rinite alérgica; destacar seu impacto sobre a asma; fornecer resultados, baseados em fatos, sobre os métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis; avaliar a magnitude do problema em países em desenvolvimento e implementar linhas de tratamento.^{4,5}

Nesse contexto, objetiva-se neste artigo revisar os aspectos epidemiológicos e fisiopatológicos e as implicações terapêuticas relacionadas a essa abordagem unificada de rinosinusite alérgica e asma.

Metodologia

Foi realizada uma revisão não sistemática da literatura a partir de informações disponibilizadas, entre outras fontes, nas bases de dados Medline, MD Consult, Highwire, Medscape, LILACS e por pesquisa direta, dos últimos 30 anos, utilizando-se os termos *allergic rhinitis* e *asthma*.

Evidências da associação entre as doenças do trato respiratório: a teoria da via aérea única

Epidemiologia

Numerosos estudos documentam a coexistência da rinite alérgica e da asma.¹⁻⁵ Estima-se que 60 a 78% dos asmáticos tenham de rinite alérgica.¹⁻⁵ Adicionalmente, esta última tem sido reconhecida como fator de risco de desenvolvimento de asma em cerca de 20 a 38% dos casos.⁶ Esses percentuais

estão provavelmente abaixo da freqüência real, pois os resultados recentes têm sido obtidos por meio de questionários aplicados a pacientes asmáticos.

Kapsali *et al.*, em estudo realizado em 475 adolescentes e adultos asmáticos, encontraram prevalência elevada de rinite alérgica e a partir daí sugeriram a denominação *síndrome da doença única das vias aéreas*.^{7,8}

De forma complementar, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) mostrou que, em escala mundial, a prevalência de sintomas associados à rinosinusite variou de 0,8 a 14,9% entre as crianças de seis e sete anos e de 1,4 a 39,7% nas idades de 13 e 14 anos.⁹ O mesmo estudo revelou, ainda, que a co-morbidade entre asma e rinite alérgica pode alcançar 80%.⁹ Salientou também que pacientes com asma freqüentemente apresentam sintomas nasais de mais difícil controle que a própria asma.⁹ Existem dificuldades na avaliação da inter-relação entre as doenças do trato respiratório superior e inferior devido às limitações dos recursos propedêuticos laboratoriais para diagnosticá-las; entretanto, os estudos epidemiológicos têm contribuído para a definição da relação entre sinusite, rinite alérgica e asma, ao verificar possíveis fatores de risco, história natural e prognóstico dessas afecções.³

A sinusite está comumente associada à asma e há indicações de que existe uma relação de causa e efeito, isto é, a rinosinusite pode desencadear ou exacerbar a asma. Cerca de 30 a 70% dos pacientes com asma apresentaram sinusite pelo menos uma vez, enquanto 34% que tiveram sinusite têm asma.³ Entretanto, a relação entre essas entidades ainda não está definida, pela inexistência de observações feitas a partir de estudos adequadamente controlados.³

Em estudo multicêntrico realizado em 31 países da Europa, Estados Unidos e Oceania, com 90.478 adultos entre 20 e 44 anos, foi analisada a presença de sintomas de asma e rinosinusite. Destes, 10.210 participaram de estudo clínico posterior para identificar indivíduos com asma e rinosinusite. Ao final, tanto o inquérito epidemiológico quanto o quadro clínico demonstraram que a rinosinusite é o fator preditivo isolado mais importante no aparecimento da asma.^{10,11}

Através de estudo prospectivo, buscou-se testar a hipótese de rinite alérgica como fator de risco para asma em adultos, sendo acompanhados 173 pacientes durante 20 anos, os quais negavam asma antes do início da pesquisa. Aqueles que apresentaram a doença após 20 anos de idade foram comparados a 2.177 controles. Os resultados demonstraram que a rinite alérgica aumentou em quatro vezes o risco de aparecimento de asma no adulto.^{12, 13}

Patogênese da "síndrome alérgica respiratória única"

Desde o século XIX, a relação entre as vias aéreas superiores e as inferiores vem sendo descrita. Em 1870, Kratchmer, em estudo experimental, observou que a irritação química da mucosa nasal de gatos e coelhos resultava em broncoconstrição.¹⁴

Braunstahl *et al.* estudaram os mecanismos inflamatórios das vias aéreas superiores e inferiores de 16 pacientes com rinite alérgica específica ao pólen, submetidos à provocação brônquica. Observou-se diminuição dos parâmetros dos testes de função pulmonar e de função nasal, bem como aumento do número de eosinófilos nas mucosas nasal e brônquica após provocação bronquial nos não

asmáticos.¹⁵ Concluíram que houve resposta inflamatória em todo o trato respiratório nestes últimos pacientes, ao passo que nos pacientes do grupo-controle, sem asma ou rinite alérgica, essas alterações não foram observadas.¹⁵

Esses mesmos autores estudaram, ainda, pacientes não asmáticos, mas com rinite alérgica, e submeteram-nos à provocação nasal com antígeno. Detectaram aumento de eosinófilos e de moléculas de adesão nas mucosas nasais e brônquicas após o teste de rinoprovação. Esses achados reforçam a hipótese de que o contato com um antígeno pelo trato respiratório superior provoca inflamação em toda a via aérea.¹⁶

Posteriormente, detectaram em pacientes adultos sem asma e com rinite alérgica submetidos à broncoprovocação segmentar redução de mastócitos nas mucosas nasal e bronquial. Já na corrente sangüínea constataram diminuição do número de basófilos, provavelmente pela migração dessas células para as mucosas nasais e brônquicas, onde sofreram degranulação.¹⁷

Gaga *et al.* também demonstraram a relação entre rinite alérgica e asma em 27 pacientes adultos, dos quais nove apresentavam ambas as doenças, oito asmáticos sem quadro de rinosinusite e 10 controles, por meio de biópsias nasais e bronquiais e da avaliação da presença e contagem de eosinófilos. Foi encontrada a mesma quantidade dessas células nos pacientes asmáticos com ou sem diagnóstico de rinosinusite, mas em número significativamente mais alto do que entre os pacientes do grupo-controle. Esses resultados sugerem que asma e rinite alérgica constituem a mesma doença.¹⁸

Brinke *et al.* observaram, em pacientes com asma grave, uma relação direta entre grau de sinusite crônica à tomografia, grau de inflamação das vias

aéreas baixas e eosinofilia, resultados estes que sugerem o caráter sistêmico da asma e não apenas a característica de afecção limitada ao trato respiratório.¹⁹

Baseando-se em vários estudos, Togias conceituou a doença inflamatória alérgica crônica das vias aéreas como uma doença de amplo espectro de gravidade, capaz de induzir tanto a asma quanto a rinosinusite. Os casos mais leves seriam representados apenas pelas rinosinusites e os mais graves pelas rinosinusites associadas à asma.²⁰ Por questões anatômicas, o primeiro alvo para os alérgenos e irritantes químicos do ambiente é a via aérea superior. Após o acometimento de todo o trato respiratório, rinite alérgica e asma seguiriam cursos paralelos. Para testar a hipótese de que a asma e a rinosinusite são manifestações de uma só doença, o referido pesquisador postulou que fossem avaliadas as seguintes premissas: rinite alérgica coexiste com asma alérgica; rinite alérgica deve ser fator predisponente para asma; pacientes com asma e rinite alérgica devem apresentar rinite alérgica mais grave que os que apresentam rinite alérgica isolada e, finalmente, entre os asmáticos que apresentam rinite alérgica, o quadro asmático é mais grave naqueles com rinite mais acentuada.^{21,22}

O papel do ambiente

A exposição a alérgenos produz uma broncoconstrição aguda em pacientes suscetíveis, que pode ser seguida por uma resposta asmática tardia algumas horas após o contato, produzindo hiper-responsividade não específica das vias aéreas nasal e brônquica por alguns dias e mesmo por semanas. A exposição contínua a pequenas quantidades de alérgeno presente na poeira doméstica pode produzir resposta inflamatória crônica, resultando em hiper-

responsividade brônquica em longo prazo. O papel dos alérgenos da poeira doméstica como agentes desencadeadores das exacerbações na asma é bem conhecido, com destaque para o *D. pteronyssinus* como o principal alérgeno da poeira domiciliar.

Em estudo randomizado controlado realizado por Dorward *et al.*, verificou-se durante oito semanas o efeito benéfico na hiper-responsividade das vias aéreas de medidas rigorosas de controle ambiental contra alérgenos da poeira domiciliar (inclusive com aplicação de nitrogênio líquido no quarto desses pacientes). Importante ressaltar que todos os pacientes do estudo apresentavam teste alérgico prévio positivo para *D. pteronyssinus*. O grupo que evitou o contato com a poeira apresentou melhora no escore de sintomas, número mais alto de horas diárias livres de sibilância e incrementos do pico do fluxo expiratório e da dose necessária para a queda do VEF₁ em 20%.²³ Esses resultados demonstram que medidas de controle do contato com poeira doméstica combinadas com a aplicação inicial de nitrogênio líquido no quarto dos pacientes reduziram a hiper-responsividade das vias aéreas e facilitaram o controle da doença. Embora o uso de nitrogênio líquido seja impraticável fora do âmbito da pesquisa, os pesquisadores salientam que o uso de acaricidas químicos poderia constituir uma solução prática para o controle de alérgenos domésticos no futuro.²³

Por outro lado, em recente revisão sistemática da literatura, os estudos de Sheik e Hurwitz concluem que a definição das medidas de controle ambiental recomendáveis para o controle da asma ainda requerer investigação.²⁴⁻²⁵

Na literatura nacional, Melo; Lima; Sarinho avaliaram domicílios de crianças e adolescentes asmáticos do município de Camaragibe, em Pernambuco, em relação ao controle ambiental. Embora as orientações tenham sido seguidas por

67% dos pacientes com asma, não houve correlação significativa entre controle ambiental adequado e menos frequência de crises de asma. Um dado importante apresentado foi a alta taxa de adesão às orientações. Os autores atribuem esse fato à não existência de associação significativa entre controle ambiente e menos frequência de crises nesse estudo aberto.²⁶

Semelhanças e diferenças entre as mucosas nasal e bronquial na asma e na rinite alérgica

Sabe-se que as mucosas nasal e bronquial apresentam similaridades e diferenças morfológicas. Em indivíduos saudáveis, as mucosas nasal e brônquica apresentam estrutura similar, a primeira exibindo grande suprimento de capilares subepiteliais, sistemas arteriais e sinusóides venosos cavernosos, estando a musculatura lisa presente da traquéia aos bronquíolos.²⁴

Quanto à embriologia, o nariz tem origem ectodérmica e os brônquios endodérmica. Fisiologicamente, as células epiteliais nasais e bronquiais são diferenciáveis pela coesão. A inflamação da mucosa tanto na asma como na rinite alérgica é constituída por infiltrado inflamatório similar, mas a magnitude é diferente: a inflamação eosinofílica nasal é universal em pacientes asmáticos, independentemente de apresentação clínica com ou sem sintomas nasais.²⁴⁻²⁷

O remodelamento das vias aéreas

Remodelamento significa tanto modelar novamente de forma diferente da original quanto reconstruir. Pode ser encontrado em tecidos inflamados tanto na mucosa nasal como na mucosa brônquica de pacientes com asma e rinite

alérgica;²⁷ é considerado um fator importante na patogênese da obstrução do fluxo aéreo e da hiper-responsividade brônquica em pacientes asmáticos^{28,29} e é detectado em extensão muito menor no nariz dos acometidos por rinite alérgica que nos brônquios dos asmáticos.

O reconhecimento do remodelamento brônquico como componente essencial da asma foi sugerido em 1992 por Bousquet *et al.* e é um processo complexo envolvendo fatores da inflamação brônquica, resultando em alterações estruturais (espessamento da parede brônquica) ou funcionais (obstrução ao fluxo aéreo irreversível). Os principais componentes do remodelamento brônquico da asma são: alteração do depósito/degradação de componentes da matriz extracelular, neovascularização da submucosa, hipertrofia e hiperplasia do músculo liso, hiperplasia de glândulas mucosas, hiperplasia de células caliciformes e alterações do epitélio brônquico.³⁰

Braunstahl; Hellings e Braunstahl demonstraram que o remodelamento das vias aéreas inferiores pode ser detectado tanto nos pacientes com rinite alérgica isolada quanto nos pacientes com rinite alérgica e asma. Novos estudos são necessários para caracterizar esse processo na mucosa nasal.^{31,32}

Imunopatologia e o envolvimento da medula óssea como explicação para a doença única das vias aéreas

Na asma, a inflamação brônquica é mediada principalmente pelo linfócito T *helper* 2 (Th2), que secreta citocinas envolvidas na inflamação alérgica, além de estimuladores de linfócito B, que são responsáveis pela produção de imunoglobulina E (IgE) e de outros anticorpos. Os linfócitos T *helper* 1 (Th1)

produzem predominantemente interferon gama e interleucina 2. As citocinas Th1 inibem as células Th2 e vice-versa e o desequilíbrio nesse balanço de compostos poderia explicar a fisiopatologia da asma. Existem experimentos que comprovam que quando os linfócitos Th2 estão livres da influência restritiva do interferon gama, eles provocam inflamação nas vias aéreas.^{33,34} Recentemente, Finotto; Neurath; Glickman pesquisaram o T-bet, um fator de transcrição indutor da diferenciação de células T *helper* em Th1 e importante para a produção de interferon gama. O T-bet não foi encontrado em linfócitos bronquiais de pacientes com asma, mas foi detectado nos pacientes controles.³⁴ Esse achado sugere um papel modulador do interferon gama na asma e é coerente com a hipótese de que um desequilíbrio entre Th1 e Th2 pode contribuir para o aparecimento da asma.³⁵

Chakir *et al.* quantificaram, através de biópsias bronquiais em oito pacientes adultos com rinite alérgica sazonal, os valores citológicos e de citocinas durante e após a estação polínica. Identificaram concentrações maiores de interleucina-5, de linfócitos e de eosinófilos nos brônquios dos pacientes com rinite alérgica durante a estação associada à rinite alérgica. Os autores ainda especularam que a rinite alérgica pode constituir fator de risco de desenvolvimento de asma em indivíduos predispostos.³⁶

Embora haja evidências epidemiológicas, neurofisiológicas e clínicas da relação entre rinite alérgica e asma, os mecanismos hoje conhecidos não explicam o recrutamento celular por uma mesma via, tanto para o trato respiratório superior quanto para o inferior. Denburg destaca o papel da medula óssea no fornecimento de células inflamatórias às vias aéreas superiores e inferiores.³⁷

Vários estudos clínicos em pacientes com rinite alérgica e com ou sem asma, eczema atópico ou pólipos nasais têm demonstrado estimulação de progenitores de basófilos/eosinófilos (Eo-B) no sangue periférico, com flutuações relacionadas à sintomatologia, exposição alérgica sazonal e extensão da atopia. As vias respiratórias superiores inflamadas de pacientes com rinite alérgica ou pólipos nasais são capazes de produzir fatores de crescimento hematopoiéticos que direcionam a diferenciação e maturação de Eo-B e de progenitores de mastócitos. Ou seja, a mucosa das vias aéreas é capaz de promover a diferenciação de progenitores de células inflamatórias encontrados na circulação.^{37,38}

Denburg observou, em modelos caninos, expressão dos progenitores mielóides como resposta medular à provocação brônquica, que é acompanhada pelo aparecimento de células em divisão no sangue e no lavado broncoalveolar, sugerindo ligação direta entre pulmão e medula óssea nos processos inflamatórios alérgicos das vias aéreas. Essa resposta medular pode ser bloqueada pelo tratamento prévio com esteróides inalados e indica um efeito sistêmico dos corticóides tópicos no processo de recrutamento celular para as vias aéreas. Recentemente, essas descobertas foram confirmadas no homem.³⁸ Detectou-se, ainda, que progenitores de Eo-B apresentam receptores para interleucina-5, um fator de crescimento hematopoético que pode ser sinalizador para a produção medular de progenitores. Em um futuro próximo, terapias específicas para a medula óssea deverão ser consideradas no tratamento da inflamação crônica da rinite alérgica e da asma.^{37,38}

Denburg ressalta que tanto a asma quanto a rinite alérgica são partes de um mesmo processo sistêmico no qual a medula óssea contribui ativamente,

interagindo com sinais hematopoéticos tissulares e que sustentam a inflamação crônica nas vias aéreas. Eosinófilos e seus progenitores podem adquirir fenótipo autoestimulador, produzindo o próprio fator de crescimento e perpetuando o processo inflamatório nas duas afecções.³⁷

Imunoterapia

O manejo de doenças alérgicas é baseado em princípios gerais de controle ambiental, terapia farmacológica, imunoterapia e educação do paciente. Estudo recente apresenta a imunoterapia específica (ITE) e o anticorpo monoclonal anti-IgE como tratamentos promissores para rinite alérgica e asma, com benefícios a longo prazo, se doses adequadas de alérgenos padronizados forem administradas. Existem, no entanto, problemas associados ao ITE, particularmente o risco de reações anafiláticas. Além disso, o efeito clínico pode ser incompleto no primeiro ano de tratamento, especialmente em pacientes polissensibilizados.³⁸

Anticorpo monoclonal anti-IgE induz a redução dos níveis de IgE livre sérica em humanos e reduz os sintomas mediados por essa imunoglobulina, independentemente da especificidade alérgica da IgE envolvida. Já foi documentada a eficácia do anti-IgE em reduzir a gravidade dos sintomas de rinite alérgica sazonal e da asma, desde que o anti-IgE seja administrado por injeções subcutâneas a cada duas a quatro semanas.³⁹ Há pesquisas relatando a redução do uso de anti-histamínicos para rinite alérgica e corticóides inalados para asma quando do uso da anti-IgE. Em estudo randomizado, duplo cego, realizado com crianças e adolescentes com rinite alérgica sazonal, observou-se redução

adicional de 48% da sintomatologia quando se usou ITE associada à IgE, em comparação com os pacientes que usaram somente ITE. O efeito aditivo da imunoterapia combinada com anti-IgE reflete a complementaridade dos diferentes modos de ação desses produtos imunobiológicos. Enquanto a ITE é um imunizador ativo, o anti-IgE reduz resposta imune pela diminuição dos níveis de IgE livre no soro. A resposta clínica à ITE geralmente requer anos para tornar-se plenamente efetiva. No início, enquanto a resposta é incompleta, o anti-IgE poderia ser usado como um aditivo na terapia das doenças alérgicas.^{39,40}

Em estudo da casuística de seis hospitais pediátricos europeus, foram analisadas 205 crianças com rinite alérgica sazonal; 97 receberam durante três anos imunoterapia com antígeno de pólen e 108 constituíram o grupo-controle. Ao final do estudo, observou-se que a imunoterapia atuou na prevenção do aparecimento de asma e na redução dos sintomas de rinite alérgica.⁴¹

A despeito dos trabalhos citados, é importante salientar que as ocorrências atuais preconizam o controle da asma e da rinite alérgica com corticosteróides inalatórios e nasais, ficando a imunoterapia reservada para situações específicas.

Implicações clínicas e terapêuticas

Apesar da inter-relação asma-rinite alérgica, a prática clínica corrente resiste em reconhecer a associação entre rinossinusite alérgica e asma e que o tratamento de uma induz a melhora da outra e vice-versa.⁴² Essas afirmações enfatizam a importância da educação médica na avaliação e do tratamento concomitante de ambas.⁴² A conduta na rinossinusite e na asma a partir do

paradigma estabelecido na síndrome respiratória alérgica crônica é apresentada no Quadro 2.1.1.

Quadro 2.1.1. Conduta na rinossinusite e asma a partir do paradigma estabelecido na síndrome respiratória alérgica crônica⁴³

	Visão antiga (fragmentada)	Visão atual (integrada)
Epidemiologia	Semelhante, forte associação, possível relação causa-efeito.	Semelhante, forte associação encontrada na rinite alérgica e não alérgica, manifestações de uma mesma doença.
Patogênese	Freqüente atopia na rinite alérgica e na asma	Inflamação crônica, IgE elevada, ativação de mastócitos e eosinófilos na rinossinusite e na asma, doença sistêmica.
Diagnóstico	Ênfase em exames de imagem para investigar possível rinossinusite bacteriana dificultando o controle da asma.	Investigação de sintomas de rinossinusite em pacientes com asma e de asma em pacientes com rinossinusite. Compreensão de que rinossinusite está presente em quase todo asmático e de que acentuado espessamento da mucosa sinusal pode resultar de inflamação alérgica.
Tratamento	Uso de medicações tópicas nasais e inalatórias para o tratamento da rinossinusite e da asma, abuso de antibioticoterapia para tratamento de rinossinusite.	Persiste uso de medicação tópica nasal e inalatória; busca de tratamento unificado: uso de anti-histamínicos orais, antileucotrienos, anti-IgE, imunoterapia, inalação nasal de corticosteróides.

A rinite alérgica é uma doença que afeta pessoas no período produtivo de suas vidas, podendo causar prejuízos pelo absenteísmo ao trabalho e à escola.⁴⁴ Sua presença traz desconforto significativo ao paciente e requer intervenção ativa.

Dois estudos observacionais demonstraram, recentemente, que o tratamento da rinite alérgica em pacientes asmáticos com rinite alérgica reduz a

busca por serviços de emergência e as internações devidas à asma.^{45,46} Em estudo de coorte retrospectiva conduzido por Adams *et al.* durante período de três anos, foram identificados 13.844 pacientes com mais de cinco anos, com o diagnóstico de asma. A associação entre asma e rinite alérgica foi demonstrada pelo uso de corticóides intranasal e/ou anti-histamínicos orais. A taxa de busca por serviços de emergência foi mais baixa entre os pacientes que faziam tratamento para rinite alérgica.⁴⁶ Outra coorte retrospectiva foi avaliada por Crystal-Peters *et al.* para verificar a frequência de hospitalizações e de visitas a serviços de emergência por pacientes asmáticos com rinite alérgica. Foram observados 4.944 pacientes, de 12 a 60 anos, com rinite alérgica tratada com anti-histamínicos e corticóides nasais. Verificou-se mais incidência de exacerbações de asma nos pacientes não tratados para rinite alérgica. Entretanto, esse estudo apresenta algumas limitações apontadas pelos próprios autores: o uso de algoritmos diagnósticos pouco consistentes, que incluíram na pesquisa pacientes com diagnóstico equivocados ou não esclarecidos e pacientes em uso de corticóides por outra razão que não asma e rinite alérgica ou, ainda, a falta de classificação da gravidade da asma, fator inequivocamente associado ao número de hospitalizações.⁴⁷

Antagonistas de mediadores inflamatórios, como a histamina, neutralizam em parte a obstrução de vias aéreas induzida por alérgenos. Entretanto, a limitada proteção conferida pelos anti-histamínicos na prevenção ou melhora da broncoconstrição estimulou a procura por outros mediadores importantes na fisiopatologia da asma. Algumas substâncias com ações marcantes em vias aéreas, como o tromboxane A₂ ou o fator ativador de plaquetas, não parecem exercer efeito nas alterações induzidas por alérgenos, pois os antagonistas

dessas substâncias produzem pouca ou nenhuma inibição das fases imediata e tardia da asma.⁴⁸ Por outro lado, dados científicos têm mostrado os leucotrienos como coadjuvantes da histamina no fenômeno obstrutivo da asma e seus antagonistas atuando na inibição da reação na fase imediata, sendo esse efeito, porém, na fase tardia, variável.⁴⁸

Sinusite crônica e asma são entidades nas quais existem reações inflamatórias similares e que freqüentemente coexistem. Em estudo clássico realizado por Rachelefsky; Katz; Siegel, 48 crianças que apresentavam tosse e chiado por no mínimo três meses e alteração sugestiva de sinusite na radiografia de seios da face foram tratadas para a sinusite com antibioticoterapia apenas ou associada à cirurgia, quando necessário. Após essa fase, foi possível suspender o esteróide tópico de todos os pacientes e o broncodilatador de 38 deles (79%). Os autores concluíram que a sinusite pode ser fator agravante para a hiper-responsividade brônquica e que o tratamento da doença sinusal melhora os sintomas da asma.⁴⁹

Estudo conduzido no Brasil recrutou 66 crianças para avaliar a resposta clínica e a hiper-responsividade brônquica à metacolina após o tratamento clínico da sinusite. Crianças com rinite alérgica foram comparadas com crianças com rinite alérgica e asma e com crianças normais subdivididas em grupos com e sem sinusite. Usaram-se sulfametoxazol-trimetropim, solução fisiológica nasal, prednisona, anti-histamínico e descongestionante nasal para tratamento. Os testes de broncoprovocação realizados antes e 30 dias após o tratamento mostraram que a melhora da função pulmonar ocorreu apenas naqueles com asma e rinite alérgica tratados para sinusite. Conclui-se que a opacificação de um ou ambos os seios maxilares justifica o tratamento da sinusite, pois há melhora

dos sintomas e da hiper-responsividade brônquica.⁵⁰ Entretanto, trata-se de estudos não controlados e pacientes usaram corticosteróides sistêmicos. Portanto, a melhora apresentada pode ser consequência do efeito sistêmico da medicação, que é mais perceptível nos pacientes mais sintomáticos ou que apresentam hiper-responsividade brônquica.

O uso apropriado de corticóides nasais alivia os sintomas sazonais da asma, da broncoconstrição induzida pelo exercício, da responsividade de vias aéreas e melhora os resultados do pico do fluxo expiratório em pacientes com rinite alérgica e asma. Anti-histamínicos orais, com ou sem descongestionantes, podem levar à melhora, ainda que transitoriamente, da função pulmonar.^{51,52}

Em estudo randomizado e duplo-cego em 21 pacientes de sete a 17 anos, todos eles com asma leve e rinite alérgica, Watson; Becker; Simons avaliaram os efeitos da beclometasona intranasal em comparação com placebo nas alterações da responsividade brônquica. Os pacientes foram tratados com beclometasona ou placebo intranasais e monitorados com pico do fluxo expiratório. Os testes de broncoprovocação com metacolina, realizados antes do início e ao final do tratamento, demonstraram melhora dos sintomas de asma e rinite alérgica, além da diminuição da hiper-responsividade brônquica. Concluíram que deve existir relação entre as vias aéreas superiores e as inferiores, mas salientaram que o mecanismo de interação ainda é desconhecido.¹⁰

Em estudo conduzido por Corren *et al.*, 18 pacientes adultos com história de rinite alérgica sazonal e asma e com hiper-responsividade brônquica à metacolina foram tratados com beclometasona intranasal ou com placebo durante toda a estação polínica para avaliar o efeito da terapia na responsividade brônquica e nos parâmetros clínicos da asma. Os pacientes sob tratamento ativo

apresentaram menos hiper-responsividade brônquica ao final do tratamento que os do grupo-placebo. Esses resultados reforçam as evidências de que a rinite alérgica pode provocar efeitos significativos nas vias aéreas inferiores e, portanto, deve ser investigada e tratada em todos os pacientes com asma.⁵³

Camargos; Rodrigues; Lasmar, em estudo randomizado conduzido no Brasil com 78 crianças com rinite alérgica e asma na faixa etária de cinco a 17 anos, avaliaram a eficácia da utilização de 500 μ g de dipropionato de beclometasona (DPB) administrado com máscara facial, porém com inalação nasal. O grupo-controle recebeu 200 μ g de DPB na forma aquosa intranasal e 500 μ g através de espaçador conectado à peça bucal. Escore clínico, medidas do pico do fluxo inspiratório nasal, pico do fluxo expiratório e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) foram utilizados como parâmetros na avaliação das duas modalidades de tratamento. Como não ocorreram diferenças significativas entre os grupos, os autores sugeriram que essa forma alternativa de tratamento pode ser útil em pacientes apresentando co-morbidade asma-rinite alérgica, especialmente em países em desenvolvimento.⁵⁴

Torna-se necessário, então, tratar tanto rinite alérgica como asma para controlar os sintomas e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. No entanto, a situação brasileira, como a de outros países em desenvolvimento, muitas vezes dificulta o tratamento farmacológico adequado integral da doença da via aérea tanto para o controle da rinite alérgica quanto da asma e reforça a priorização do tratamento da inflamação das vias aéreas inferiores.⁵⁴

Comentários finais

O entendimento de que asma e rinite alérgica são entidades distintas vem sendo progressivamente substituído pelo conceito de que elas representam um *continuum* de inflamação envolvendo o conjunto do trato respiratório que ocorre em diferentes locais e períodos de vida do paciente. Estudos epidemiológicos e ensaios clínicos têm demonstrado, inequivocamente, a relação entre asma e rinosinusite alérgica. Novos estudos são necessários para esclarecer os mecanismos de interação entre as vias aéreas superiores e inferiores. Baseando-se nesse paradigma - asma e rinite alérgica como doença única^{54,55}- as abordagens diagnóstica, terapêutica e profilática devem ser simultâneas e integradas (Fig. 2.1.1).

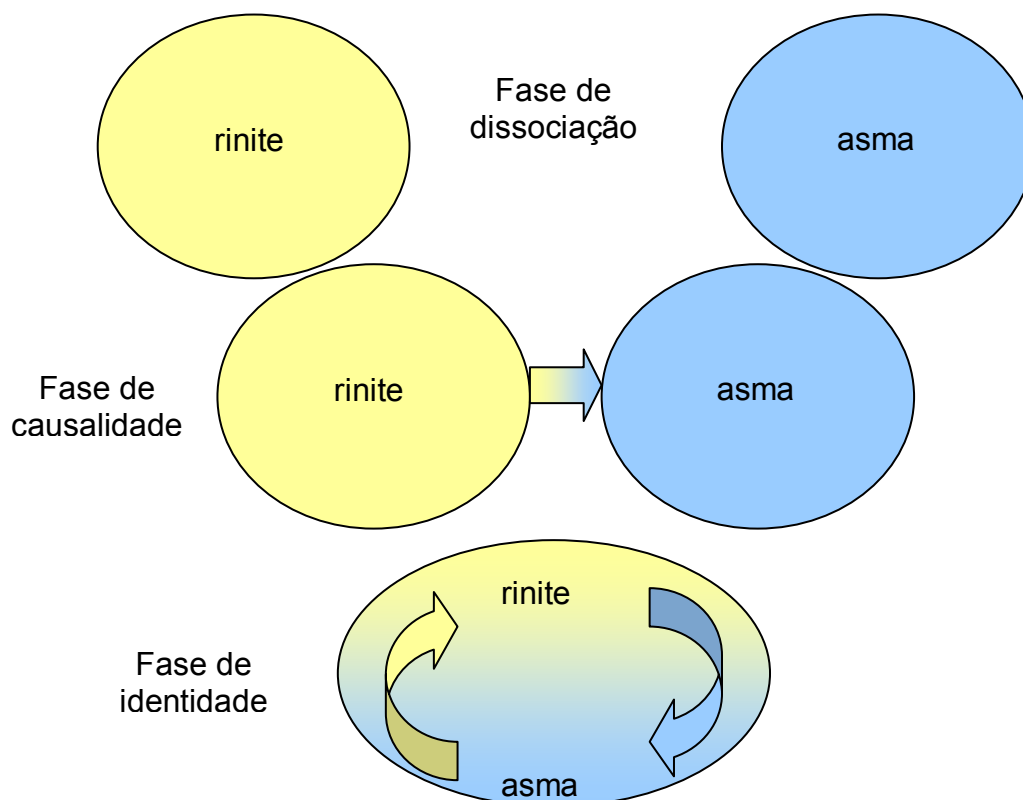


Figura 2.1.1. Três fases diferentes da evolução do entendimento da inter-relação entre rinite alérgica e asma⁵⁵

Fonte: Cruz (2005).

Desta forma, deve-se ressaltar a importância de desenvolverem-se agentes farmacológicos ou vias de administração de corticóides inalatórios capazes de atuar ao mesmo tempo sobre inflamações das vias aéreas superiores e inferiores, buscando-se, assim, reduzir os custos e proporcionar melhor qualidade de vida aos pacientes.

Referências

- 1- Simons FER. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:534-40.
- 2- Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica WC. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1:7-13.
- 3- Annesi-Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. *Allergy* 1999; 54: 7-13.
- 4- Koh YY, Kim CK. The development of asthma in patients with allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3: 159-64.
- 5- ARIA Workshop Report Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:147-334.
- 6- Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997;111:11-16.
- 7- Kapsali T, Horowitz E, Miemer F, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S138.
- 8- Nayak AS. The asthma and allergic rhinitis link. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24:395-402.
- 9- Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G. World variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatric Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
- 10- Watson WTA, Becker B, Simons FER. Treatment of allergy rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101.

- 11- Laynert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M *et al.* Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:86-93.
- 12- Guerra S, Sherril DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-425.
- 13- Fergunson B, Powell-Davis A. The link between upper and lower respiratory disease. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2003;11:192-5.
- 14- Kratchmer I. *apud* Allen W. Effect on respiration, blood pressure, and carotid pulse of various inhaled and insufflated vapors when stimulating one cranial and various combinations of cranial nerves. *Am J physiol* 1928;87:319-25.
- 15- Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
- 16- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
- 17- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, Mceuen AR, Walls AF *et al.* Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:858-65.
- 18- Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NJ, Kosmas E, Fragakis S *et al.* Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2000;20:663-9.
- 19- Brinke AT, Grootendorst DC, Schmidt JT, Bruine FT, Buchem MA, Sterk PJ *et al.* Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:621-6.
- 20- Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999;54:94-105.
- 21- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
- 22- Togias A. Systemic effects of local allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:8-14.
- 23- Dorward AJ, Colloff MJ, Mackay NS, Mcsharry C, Thompson NC. Effect of house dust mite avoidance measures on adult atopic asthma. *Thorax* 1988;43:98-102.

- 24- Sheik A, Hurwitz B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2001(4):CD001563.
- 25- Kiburn S, Lasserson TJ, McKean M. Pet allergen control measures for allergic asthma in children and adults. (Cochrane Review). Cochrane Database Syst Rev. 2003(1);CD002989.
- 26- Melo, RMB; Lima LS; Sarinho ESC. Associação entre controle ambiental domiciliar e exacerbação da asma em crianças e adolescentes do município de Camaragibe, Pernambuco. J Bras Pneumol. 2005;31:5-12).
- 27- Bousquet J, Jacquot W, Vignola A M, Bachert C, van Cauwenberge P. Allergic rhinitis: a disease remodeling the upper airways? J Allergy Clin Immunol 2004;113:43-9.
- 28- Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. Allergy, 2003;58:691-706.
- 29- Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. Allergy 2003;58:1235-43.
- 30- Bousquet J, Chané P, Lacoste JY, White R, Vic P, Godard P *et al.* Asthma: a disease remodeling the airways. Allergy 1992;47:3-11.
- 31- Braunstahl GJ, Hellings PW. Allergic rhinitis and asthma: the link further unraveled. Curr Opin Pulm Med 2003;9:46-51.
- 32- Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. Clin Exp Allergy 2003;33:579-87.
- 33- Schwartz RS. A new element in the mechanism of the asthma. N Engl J Med 2002;346:857-8.
- 34- Rautava S, Ruuskanen O, Ouweland A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease – An extended version. JPGN. 2004;38:378-388.
- 35- Finotto S, Neurath MF, Glickman JN. Development of spontaneous airway changes consistent with human asthma in mice lacking T-bet. Science 2002;295:336-8.
- 36- Chakir J, Laviollette M, Turcotte H, Boutet M, Boulet LP. Cytokine expression in the lower airways of nonasthmatic subjects with allergic rhinitis: influence of natural allergen exposure. J Allergy Clin Immunol 2000;106:904-10.
- 37- Denburg J. The nose, the lung and the bone marrow in allergic inflammation. Allergy 1999;57:73-80.

- 38- Gibson PG, Manning PJ, O'Byrne PM. Allergen induced asthmatic responses: relationship between increases in airway responsiveness and increases in circulating eosinophils, basophils, and their progenitors. *Am Rev Resp Dis* 1991;143:331-5.
- 39- Kuehr J, Brauburger J, Zielen S, Schauer U, Kamin W, Vonberg 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; 109:274-80.
- 40- Greenberger PA. Therapy in the management of the rhinitis/asthma complex. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:403-7.
- 41- Möller C, Dreborg S, Ferdousi H, Halcken S, Host A, Jacobsen L *et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT- Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
- 42- Togias A. Systemic cross-talk between the lung and nose. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;167:726-27.
- 43- Cruz AA, Rosário NA, Togias AG. Rinite, sinusite e asma – uma só doença. Chronic allergic respiratory syndrome. In: Cruz AA. *Asma: um grande desafio*. São Paulo: Atheneu, 2004;1-15.
- 44- Frieri M. Interaction between rhinitis and asthma: state of art. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:385-93.
- 45- Fuhlbridge AL, Adams RJ. The effect of treatment of allergy rhinitis on asthma morbidity, including emergency department visits. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:29-32.
- 46- Adams R, Fuhlbrigge A, Finkelstein JA, Weiss S. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
- 47- Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres AM. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
- 48- Roquet A, Dahlen B, Kumlin M. Combined antagonism of leukotriene and histamine procedures a predominant inhibition of allergen-induced early and late phase airway obstruction in asthmatics. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155:1856-63.
- 49- Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SC. Chronic sinus disease with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:526-29.
- 50- Oliveira CAA, Solé D, Naspitz CK, Rachelefsky GS. Improvement of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children treated for concomitant sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:70-74.

- 51-Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-42.
- 52- Rizzo JA, Silva AR, Queiroz R, Sarinho ESC. Does Abnormal Sinus X-ray Findings Mean Infection in Allergic Rhinitis Patients? *J Allergy Clin Immunol* 2004;S113:2-598.
- 53- Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irvin CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:250-6.
- 54- Camargos PAM, Rodrigues MESM, Lasmar LMBF. Simultaneous treatment of Asthma and Allergic Rhinitis. *Pediatr Pulmonology* 2004;38:186-92.
- 55- Cruz AA. The “united airways” require an holistic approach to management. *Allergy* 2005; 60:871-874.

2.2 Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos

Allergic rhinitis: epidemiological, therapeutical and diagnostics aspects

Resumo

Objetivo: rever a literatura, ressaltando aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos relacionados à rinite alérgica. **Métodos:** o levantamento bibliográfico foi realizado a partir das informações disponibilizadas pelas bases de dados Medline, MD Consult, Highwire, Medscape, LILACS e por pesquisa direta, dos últimos 30 anos, utilizando-se os termos *allergic rhinitis, asthma, childhood, diagnostics and treatment*. **Resultados:** foram selecionados 55 artigos originais em revisão não sistemática. A prevalência relatada no Brasil em recentes estudos epidemiológicos vem aumentando nos últimos anos. Rinite alérgica e asma estão estreitamente associadas. A avaliação clínica e utilização de escores podem ser úteis no diagnóstico, que deve ser preciso, e podem trazer benefícios que transcendem o alívio do desconforto nasal. Testes alérgicos complementam a avaliação. Os corticosteróides tópicos mantêm-se como drogas de primeira linha. **Conclusão:** em suma, a rinite alérgica apresenta elevada prevalência no Brasil. A relação com a asma é estreita e a abordagem deve ser integrada. Diagnóstico clínico é suficiente na maioria dos casos, podendo ser conformado por testes alérgicos. A utilização de anti-histamínicos de segunda geração pode ser uma alternativa nas formas intermitente e leve de rinite alérgica, no entanto, não é realidade do atendimento público no Brasil. Os corticosteróides intranasais ficam reservados para as formas moderada e grave que muitas vezes necessitam de tratamento adjuvante com anti-histamínicos.

Palavras-chave: asma. Rinite alérgica. Tratamento. Epidemiologia. Fisiopatologia.

Introdução

A rinite alérgica é definida como uma inflamação da mucosa nasal, induzida pela exposição a alérgenos que desencadeiam resposta inflamatória crônica mediada por IgE. Os principais sintomas incluem rinorréia aquosa, obstrução nasal, espirros e prurido nasal, os quais se resolvem espontaneamente ou através de tratamento e, além disso, sintomas oculares também podem estar associados.¹

A relevância clínica epidemiológica do tema ficou evidenciada a partir de dados levantados pelo estudo epidemiológico ISAAC em Curitiba, onde se notou aumento da prevalência de rinite alérgica de 28,8% em 1995 para 39,2% em 2001.^{2,3} De forma complementar, em estudo realizado em São Paulo conduzido por Sole *et al.*,⁴ encontrou-se prevalência de 50% de rinite alérgica entre os asmáticos e, além disso, verificou-se que a rinite alérgica isolada ou associada ao eczema atópico é fator de risco para asma grave (OR 1,6; IC95% 1,2-2,0).²⁻⁴

Devido à elevada prevalência na população, com autores já denominando a rinite alérgica de doença da civilização⁵ moderna, objetiva-se apresentar neste artigo de revisão os aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e as implicações terapêuticas relacionadas à rinite alérgica, a partir das informações disponibilizadas pelas bases de dados Medline, Lilacs e Highwire dos últimos 30 anos.

Aspectos epidemiológicos

O estudo colaborativo denominado “*International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*” mostrou grande variação na taxa de prevalência de rinite alérgica. Em escala mundial, a prevalência de sintomas associados à rinite alérgica, nos 12 meses que antecederam à aplicação do questionário padrão, variou de 0,8 a 14,9% entre crianças de seis e sete anos e de 1,4 a 39,7% entre as idades de 13 e 14 anos. Foi demonstrado que países com baixa prevalência de asma como Indonésia, Albânia, Romênia, Geórgia e Grécia também apresentaram baixa prevalência de rinite alérgica. Em contrapartida, países com elevada prevalência de asma como Austrália, Nova Zelândia e Reino Unido, apresentaram também alta prevalência de rinite alérgica (15-20%). Por outro lado, países com prevalência muito alta de rinite alérgica (Nigéria - 35%; Paraguai - 30-35%; e Hong Kong - 25-30%) apresentaram prevalência de asma entre 10 e 15%. Essa variação pode ser atribuída provavelmente a fatores genéticos e ambientais distintos entre os países. No Brasil, o ISAAC avaliou a prevalência de rinite alérgica em cinco capitais: Curitiba, Porto Alegre, Recife, Salvador e São Paulo, variando de 7 a 25%.⁶

A rinite alérgica pode ser considerada a doença de maior prevalência na população entre as doenças respiratórias crônicas e, apesar de não estar entre aquelas de mais gravidade, é um problema global de saúde pública porque afeta a qualidade de vida dos pacientes. 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. Ainda assim, a rinite

alérgica está entre as 10 razões mais freqüentes para a procura de atendimento primário à saúde.⁷

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.⁶ Pode-se dizer que asma e rinite alérgica são formas diferentes de uma mesma doença, já que estão associadas por aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos e pela semelhança no tratamento, sugerindo o conceito de “uma única via respiratória, uma única doença”.⁸

Baseando-se nisso, especialistas de diversos países, juntamente com a 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 seu impacto 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 apresentar argumentos de que pacientes com rinite alérgica persistente devem ser avaliados para asma e pacientes com asma devem ser avaliados para rinite alérgica.¹

Em editorial publicado recentemente, Cruz⁹ afirma que a abordagem da rinite alérgica e da asma passou por três fases: a) dissociação, onde era abordada de forma dissociada, corroborando Togias¹⁰ de que o sistema

respiratório foi vítima da fragmentação da medicina em especialidades médicas; b) causalidade entre rinite alérgica e asma; c) a consolidação da fase de identidade de que se trata de uma enfermidade única, sistêmica e onde as ações devem ser integradas para o controle.

Avaliação da qualidade de vida

Os sintomas da rinite alérgica determinam piora na qualidade de vida dos pacientes, uma vez que podem levar a: fadiga, cefaléia, dificuldade de atenção e aprendizagem e outros sintomas sistêmicos, como apnéia do sono. Na população pediátrica, podem ocasionar distúrbios de comportamento que podem ser comparados ao distúrbio do déficit de atenção e hiperatividade.¹¹ Dessa forma, Juniper; Rohrbaugh; Meltzer e Juniper *et al.*, em recentes publicações, desenvolveram e avaliaram questionários de qualidade de vida para aplicação em pacientes com rinoconjuntivite alérgica com o objetivo de avaliar os problemas que os adultos vivenciam em seu dia-a-dia e verificaram que a utilização de tais questionários pode ser útil em estudos epidemiológicos, experiências clínicas e para monitorização de pacientes.¹¹⁻¹³ É importante salientar, ainda, que a rinite alérgica é uma causas da síndrome do respirador oral, que pode levar a repercussões emocionais no humor, no sono, alterações posturais e cardíacas, além de interferir no controle da asma.

Aspectos diagnósticos

- **Diagnóstico clínico**

Um adequado exame clínico detecta sem muitas dificuldades os sinais de rinite alérgica que são decorrentes de uma disfunção do epitélio, vasos, glândulas e nervos que, devido a um infiltrado de células inflamatórias, mediadores inflamatórios e interleucinas, prejudicam o processo de aquecimento, umidificação e filtração do ar inspirado.¹⁴⁻¹⁵

Em relação aos sintomas, esses podem incluir paroxismos de espirros, prurido e obstrução nasal, rinorréia clara e prurido de orofaringe ou irritação nos olhos. É importante ressaltar que em alguns casos mais graves deve-se pesquisar a presença de polipose nasal à rinoscopia anterior, otite média serosa ou infecções recorrentes de vias aéreas superiores, entre elas a sinusite crônica.

A tomografia computadorizada dos seios da face pode ser necessária em pacientes com quadros refratários ao tratamento para afastar-se a possibilidade de complicações da rinossinusite crônica complicada.

A coexistência de sibilância pode sugerir a associação com a asma e, nessas situações, a realização de provas de função pulmonar pode ser útil para detectar-se asma subclínica.¹⁶

- **Classificação das formas clínicas**

A classificação da rinite alérgica é baseada na frequência e intensidade dos sinais e sintomas (rinorréia aquosa, espirros, obstrução nasal, prurido nasal, saudação alérgica e prurido ocular) em rinite alérgica intermitente e persistente. A

Tab. 2.2.1 apresenta a classificação atualmente adotada para a rinite alérgica. Um estudo conduzido na França¹⁷ em mais de 2.600 médicos e 6.500 pacientes com rinite alérgica foi um dos primeiros a validar essa nova classificação. Nesse estudo foi demonstrado que 43,7% dos pacientes diagnosticados por seus médicos como acometidos por rinite alérgica 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 alérgica perene apresentavam, na realidade, os sintomas de maneira intermitente. Concluiu-se que a classificação do ARIA é de grande importância para a prática clínica cotidiana, já que a duração dos sintomas determina a modalidade terapêutica.

Tabela 2.2.1. Classificação da rinite alérgica segundo a iniciativa ARIA¹

Intermitente	Persistente
Duração dos sintomas: <ul style="list-style-type: none"> • < 4 dias por semana • < 4 semanas 	Duração dos sintomas: <ul style="list-style-type: none"> • ≥ a 4 dias por semana • ≥ a 4 semanas.
Leve <ul style="list-style-type: none"> • Sono normal. • Atividades diárias, esportivas e de recreação normais. • Atividades normais na escola e no trabalho. • Sem sintomas incômodos. 	Moderada-grave Presença de um ou mais dos seguintes itens: <ul style="list-style-type: none"> • Sono anormal. • Interferência em atividades diárias, esportivas e de recreação. • Dificuldades na escola e no trabalho. • Sintomas incômodos.

- **Uso de escores**

A utilização de escores clínicos pode ser uma ferramenta útil no dia-a-dia do médico para diagnóstico e acompanhamento dos pacientes com rinite alérgica. Wilson *et al.*¹⁸ descreveram um sistema de escore onde a cada um de seis sinais/sintomas (obstrução nasal, rinorréia, espirros, prurido nasal, prurido de orofaringe e prurido ocular) foi atribuída uma pontuação de zero a três: zero para ausência de determinado sinal/sintoma; 1 no caso do 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, mal tolerado, impedindo o sono e a realização das atividades diárias do indivíduo. É realizada, então, a totalização dos pontos, que pode variar de zero a 18. Pontuação total entre um e seis indica rinite alérgica leve; entre sete e 12, rinite alérgica moderada; e entre 13 e 18, rinite alérgica grave.

- **Exames complementares**

Quando possível, para complementar a avaliação clínica diante de um paciente com rinite alérgica, testes alérgicos cutâneos conforme algoritmo da Fig. 2.2.1 são suficientes para confirmar ou não a condição atópica.

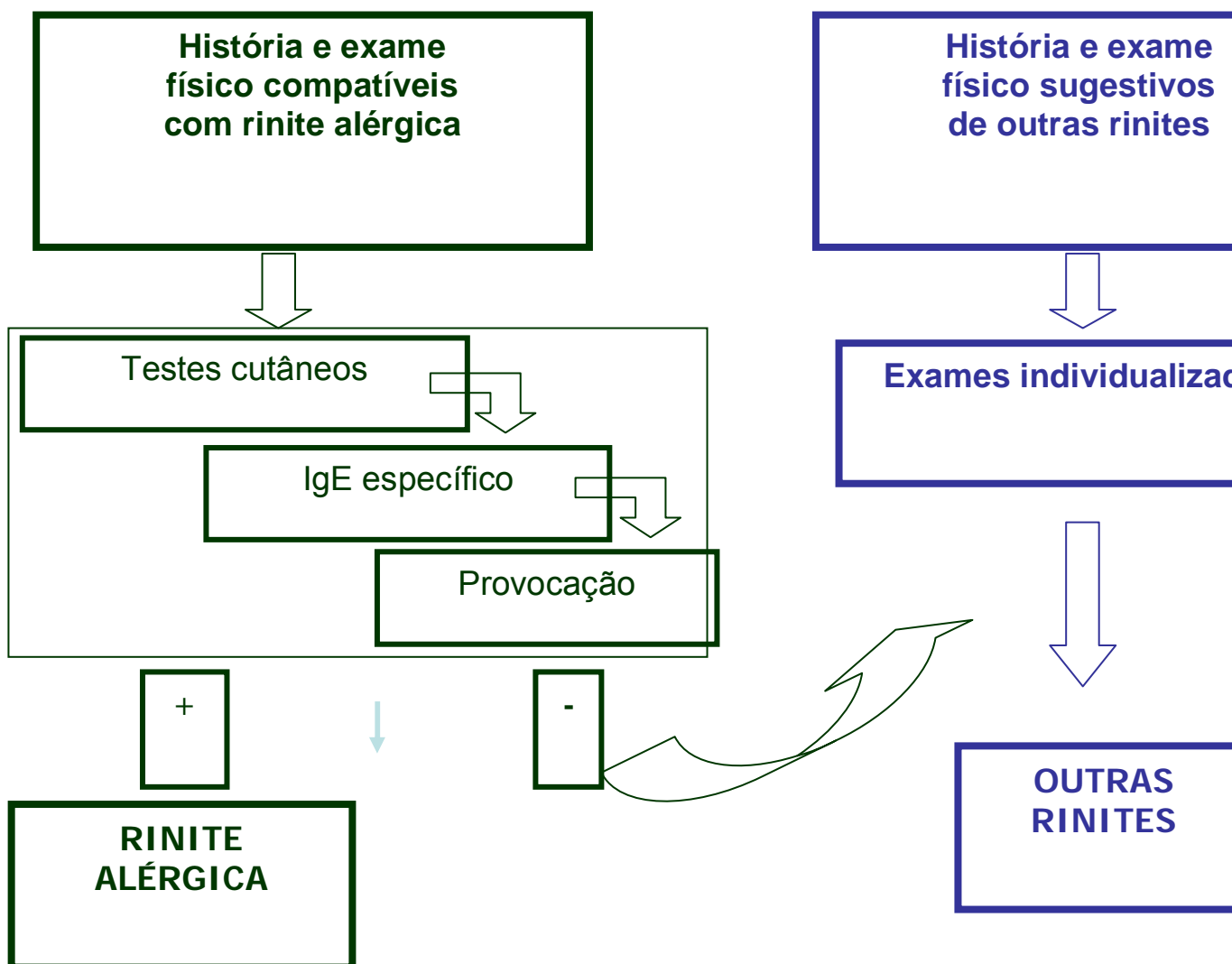


Figura 2.2.1. Roteiro para o diagnóstico das rinites (rinossinusites), conforme o I Consenso Brasileiro de

Rinomanometria acústica e pico do fluxo inspiratório nasal

A avaliação dos pacientes com rinite alérgica é feita no dia-a-dia apenas pela análise dos sinais e sintomas já descritos. Apesar de ser suficiente para a maioria dos pacientes, quando possível seriam recomendáveis medidas mais objetivas da eficácia do tratamento. A obstrução nasal é um dos sintomas que

trazem mais desconforto para o paciente e pode ser quantificado em laboratório por meio da rinomanometria acústica e nos consultórios pela utilização do pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN).

A rinomanometria acústica foi introduzida por Hilberg *et al.* em 1989 e analisa ondas de ultra-som refletidas da cavidade nasal para calcular a área de corte transversal em qualquer ponto dessa 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.¹⁹ Em estudo realizado em pacientes com rinite alérgica persistente tratados com fluticasona, foi constatada melhora subjetiva verificada pela Escala Visual Analógica, em que o grau de obstrução foi classificado em ordem crescente de um a 10 pelo paciente, antes e após o tratamento. Houve melhora também, confirmada objetivamente, utilizando-se a rinometria acústica nesses pacientes, já que a área de corte transversal da luz e o volume nasal mostraram-se aumentados após o tratamento. Entretanto, é uma técnica dispendiosa, não pode ser realizada em âmbito domiciliar e deve ser executada e analisada por otorrinolaringologistas.²⁰



Figura 2.2.2. Aparelho medidor do pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN).

A medida do PFIN é uma alternativa, além de eficaz, simples, econômica e portátil. Em estudo randomizado realizado na Escócia,²¹ para avaliar-se a resposta ao tratamento em pacientes com rinite alérgica usando a medida de PFNI domiciliar, foram avaliados 38 pacientes não asmáticos com idade média de 30 anos. 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 PFNI 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, o que pode ser bastante proveitoso, já que a gravidade da rinite alérgica sazonal pode variar em curto espaço de tempo.

Alguns estudos demonstraram boa correlação entre PFIN e a rinomanometria.^{22,23} Em avaliação que comparou a rinomanometria com o pico de fluxo inspiratório nasal, houve boa correlação entre os dois métodos, concluindo-se que o PFIN é técnica barata, de fácil execução e com boa correlação com a rinomanometria.²⁴

É necessário salientar que os resultados do PFIN dependem da cooperação da criança e da impressão do examinador, que irá determinar quando a criança conseguiu realizar uma manobra adequada. O fato de avaliar apenas

um dos sintomas da rinite alérgica - a obstrução nasal - é uma limitação relativa, especialmente pelas graves conseqüências advindas do referido sintoma, como problemas ortodônticos, dificuldades na fala e até mesmo *cor pulmonale*. Pela facilidade de utilização, pode ser de grande valia no dia-a-dia do pediatra, já que os demais sintomas podem ser avaliados objetivamente com a utilização de escores clínicos e questionários de qualidade de vida.²⁵

Citologia nasal

A citologia nasal pode ser útil no diagnóstico diferencial entre rinite alérgica e outras apresentações clínicas, como a rinite alérgica vasomotora e infecciosa. Realizada com técnica adequada, 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 e curetagem) e até as técnicas de lavado nasal são diversas e muitas vezes utilizadas apenas como instrumento de pesquisa.

A adoção da citologia nasal quantitativa simplificada (CNQs), descrita por Cruz e por Cruz; Carvalho inicia-se com um lavado nasal, sendo contado o número de células obtidas em seguida, lâmina de citocentrifugação para contagem diferencial. Trata-se de uma técnica de baixo custo, podendo auxiliar no diagnóstico diferencial e até mesmo na resposta à terapêutica das rinosinusopatias. É um procedimento limitado à pesquisa devido à não padronização de técnicas.^{9,26}

Fração exalada de óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é um constituinte normal do ar exalado na respiração humana e suas funções biológicas consistem na participação do sistema imunológico, da neurotransmissão, da vasodilatação e da broncodilatação. A aplicação no diagnóstico e acompanhamento de diversas doenças pulmonares já foi 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.²⁷⁻³¹

Aspectos terapêuticos

- **Controle ambiental**

Em recente editorial, Arruda comentou acerca da questão do controle ambiental, se se deve ou não recomendá-lo, e sobre as possíveis razões para alguns estudos apontarem falhas em demonstrar efeitos significantes dessa estratégia. Argumentou que é fundamental que se defina a sensibilização específica de cada paciente através de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata ou mediada por anticorpos IgE específicos no soro e que as recomendações devem ser focalizadas no perfil de sensibilidade individual de cada paciente.³²

Com relação ao papel da exposição alergênica em ambientes fora do domicílio, a mesma autora comenta que uma é etapa freqüentemente negligenciada na história clínica. Entretanto, deve ser pesquisada e valorizada.

Concluiu, assim, que é um elemento importante no controle das doenças alérgicas, apesar de ainda não ter sido possível identificar recomendações de impacto significativo sobre os pacientes submetidos a tratamento farmacológico.³²

Em relação à adesão às medidas de controle ambiental, a literatura demonstra variação de 17 a 42% em trabalhos nacionais e internacionais, dados que ressaltam que nem sempre ele é realizado e pode ser influenciado por fatores socioeconômicos e culturais. É importante salientar que, apesar da baixa adesão, são conflituosos os resultados sobre a eficácia. A remoção ou prevenção do contato com alérgenos deve ser sempre realizada.³⁴

- **Higiene nasal**

A higiene nasal pode ser feita por meio de instilação nasal de solução fisiológica, servindo-se de seringas de silicone moldadas à fossa nasal. Em lactentes e crianças resistentes a esse meio de administração, a apresentação em *spray* pode ser alternativa interessante. Como a micronebulização apenas com soro fisiológico ou a utilização de vaporizadores não tem respaldo na literatura científica que demonstre a sua eficácia, as outras formas citadas de administração devem ser as de escolha.

É uma forma adjuvante ao tratamento, simples, barata, que reduz a utilização de outras medicações, incluindo antibióticos. As limitações são decorrentes, principalmente, da resistência por parte das crianças e, no que se refere às mães, estas utilizam volumes muito pequenos, insuficientes para a adequada higiene nasal.³⁵⁻³⁶

Encontram-se, em alguns estudos, registros 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 desses produtos na prática clínica carece de estudos adicionais.³⁷

- **Propostas gerais dos consensos**

O objetivo do tratamento da rinite alérgica é promover a prevenção efetiva ou o alívio dos sintomas, tão segura e efetivamente quanto possível. Apesar da remoção ou da prevenção do contato com alérgenos ser sempre recomendada, a terapêutica farmacológica é freqüentemente necessária. O emprego de medidas simples, como lavagem nasal com solução salina ou a adição de anti-histamínico tópico ou oral a uma baixa dose de corticóide intranasal, pode ajudar no controle da rinite alérgica e em rinosinusites crônicas.³²

- **Anti-histamínicos**

A rinite alérgica, como toda reação alérgica, apresenta duas fases. A primeira, imediata, ocorre 15 a 20 minutos após o estímulo antigênico e a segunda, tardia ou inflamatória, quatro a oito horas após o estímulo. Ambas apresentam liberação de mediadores químicos, sendo a histamina o principal mediador liberado na primeira fase, através da degranulação de mastócitos e basófilos.

A histamina é o principal mediador responsável pelo aparecimento dos sintomas característicos da rinite alérgica: espirros em salva, coriza, prurido e obstrução nasais. Ela foi obtida por Windaus e Vogt em laboratório pela primeira vez em 1907 e desde então foram realizados estudos em busca de drogas que pudessem coibir seus efeitos.³⁸

- **Receptores histamínicos**

Os receptores histamínicos podem ser classificados em quatro grupos: H1, H2, H3 e H4, diferindo-se entre si pela sua expressão, transdução de sinal e função, sendo os dois últimos de menos importância e não disponíveis na prática clínica. Todos os receptores histamínicos pertencem à superfamília de receptores acoplados a uma proteína G (GPCRs). O receptor G_q-H1, codificado pelo cromossoma 3, é responsável por diversos sintomas de doenças alérgicas, como rinorréia, broncoconstrição e contração da musculatura gastrointestinal.³⁸⁻³⁹

- **Agonistas reversos**

Nos dias atuais, com os avanços nos conhecimentos de farmacologia molecular, os anti-histamínicos anti-H1 têm sido reclassificados como agonistas reversos. Os receptores H1 são receptores acoplados a uma proteína G, na qual as conformações ativas e inativas coexistem em equilíbrio. O grau de ativação do receptor na ausência da histamina é uma atividade constitutiva e a atuação da histamina como agonista se dá por combinação e estabilização da conformação ativada do receptor H1 com preponderância do estado ativo. Com o agonista

reverso, ocorre uma afinidade preferencial pelo estado inativo, estabilizando o receptor e, conseqüentemente, induzindo a um estado inativo.³⁸⁻³⁹

O conceito dos agonistas reversos é exemplificado na Fig. 2.2.3.

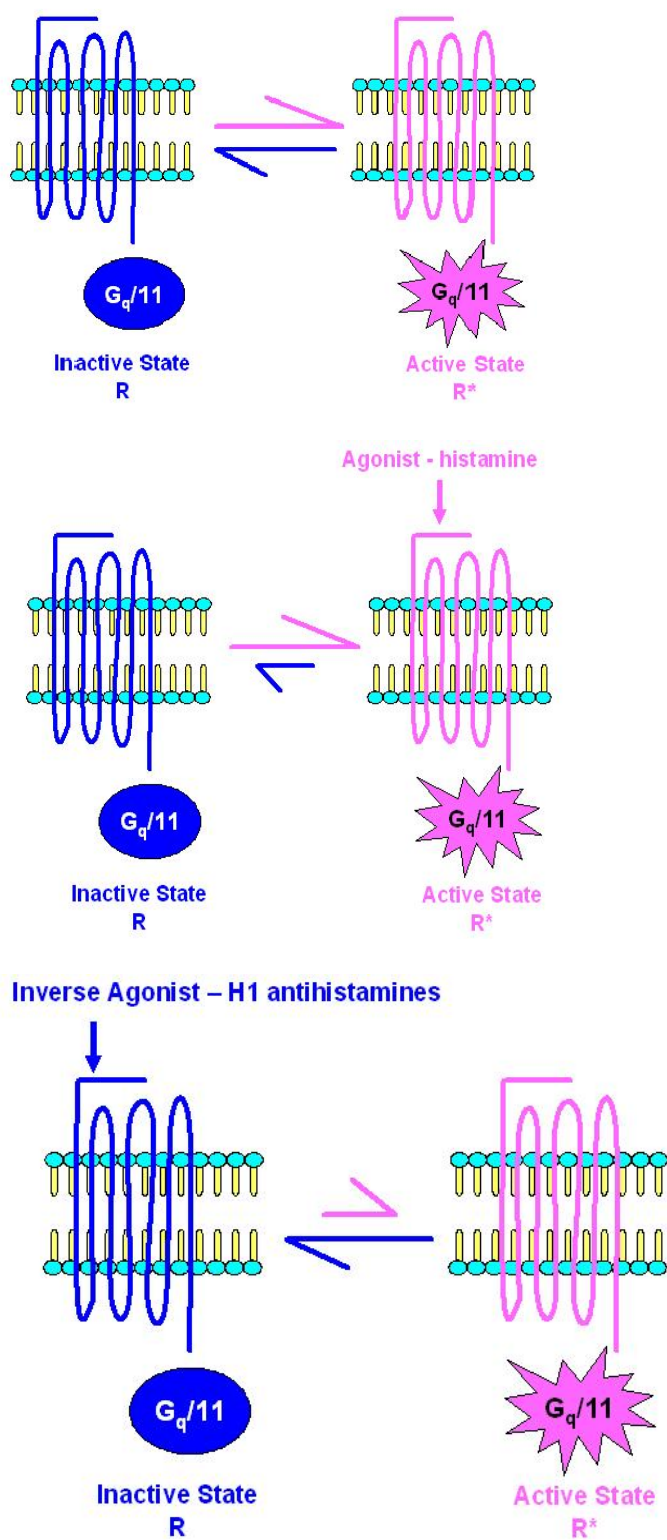


Figura 2.2.3. Agonistas reversos.³⁹

- **Particularidades dos anti-H1**

Os anti-histamínicos foram sintetizados e introduzidos no tratamento da rinite alérgica há mais de 50 anos, porém promovendo sonolência.³³ Os de primeira geração ainda disponíveis no mercado, especialmente como drogas fornecidas pelo Sistema Único de Saúde (SUS), são o hidroxizine, derivado das piperazinas, e a dextroclorfeniramina, derivada das alquilaminas.^{38,39}

A partir da década de 70, pesquisas levaram à descoberta de novos anti-histamínicos que provocam menos sonolência e, portanto, menos efeitos colaterais, tais como terfenadina, loratadina, astemizol, cetirizina, levocabastina, azelastina, epinastina, ebastina, fexofenadina e outros.³⁹

Os anti-histamínicos mais utilizados no tratamento da rinite alérgica são os anti-H1, que 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 que os anti-H1 sedantes possuem estrutura química mais simples, são lipossolúveis, atravessam a barreira hematoencefálica, vindo a provocar sonolência. Isto já ocorre com menos intensidade com os anti-H1 de segunda geração, que têm estrutura química mais complexa, atravessam pouco a barreira hematoencefálica, provocando menos sono.⁴⁰ Os de última geração são preferenciais, pela sua relação eficácia e segurança favorável e farmacocinética, e recomendados nos principais consensos sobre o tema, mas não estão disponíveis no SUS. A dextroclorfeniramina é amplamente distribuída e constitui a realidade nos centros de saúde do Brasil.

- **Corticóides intranasais**

Indicações

Os corticóides intranasais constituem o tratamento de primeira escolha desde o início da década de 90 e estão indicados para as formas persistentes de rinite alérgica como tratamento profilático. Os potenciais efeitos sistêmicos são desprezíveis desde que usados na dose mínima. Além disso, a aplicação de dose diária pela manhã mostrou minimizar o potencial impacto no eixo hipotálamo hipófise adrenal (HHA).⁴⁰

O mecanismo de ação dos corticóides intranasais na rinite alérgica é direcionado para a redução da obstrução nasal, do prurido, dos espirros e da rinorréia. A facilidade posológica contribui para mais adesão ao tratamento.⁴⁰

Riscos de efeitos colaterais e biodisponibilidade

O uso prolongado de corticóides intranasais nos pacientes que requerem tratamento por muitos anos e a necessidade de associação de esteróides por outras vias tornam mais amplas as possibilidades de supressão do eixo HHA e causam retardo no crescimento estatural. 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 ou aqueles com menos biodisponibilidade. Medidas da estatura devem ser rotina nos consultórios que atendem a esses pacientes. Por causa de sua boa atividade antiinflamatória,

baixa absorção e metabolismo de primeira passagem, corticóides tópicos de segunda geração são o tratamento de escolha na rinite alérgica.³⁶

Os corticosteróides de primeira geração, como dexametasona e betametasona, apresentam efeitos sistêmicos quando administrados de forma intranasal. O risco de efeitos sistêmicos é muito mais baixo quando são usados os novos corticosteróides, como dipropionato de beclometasona, acetonido de triancinolona, flunisolida, budesonida, xinafoato de fluticasona e furoato de mometasona. Contudo, muitos clínicos continuam relutantes em prescrever corticosteróides intranasais devido à preocupação com os possíveis efeitos sistêmicos, como supressão do crescimento, do metabolismo ósseo e do eixo HHA. Devido à sua boa atividade antiinflamatória, baixa absorção e metabolismo hepático de primeira passagem, os corticosteróides tópicos de segunda geração são o tratamento de escolha para os pacientes com rinite alérgica.

Um dado que merece atenção foi o atraso no alcance da estatura final relatado em crianças utilizando beclometasona intranasal.⁴⁰ O achado de aumento da pressão intraocular e catarata subcapasular posterior foi verificado em adultos e avaliação oftalmológica deve ser recomendada em pacientes em uso prolongado da medicação.^{41,42} Entretanto, essas complicações são incomuns e pouco prováveis quando se utiliza exclusivamente a forma nasal.

- **Diferenças entre vários esteróides**

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.⁴³⁻⁴⁶ Os corticosteróides disponíveis para uso nasal

no Brasil incluem a beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona e mometasona, sendo estes dois últimos em regime de dose única diária. A publicação do Protocolo de Montreal, um tratado internacional relacionado às medidas de proteção para a camada de ozônio, estabeleceu a substituição das medicações contendo clorofluorcarbono (CFC) e, a partir daí, a apresentação aquosa vem sendo mais utilizada. Apesar da liberação do hidrofluorcarbono pela *Food and Drug Administration* (FDA), este vem sendo utilizado nas medicações em *spray* para asma, não sendo empregado nas drogas para rinite alérgica.¹⁶

- **Outros regimes terapêuticos**

Cromoglicato dissódico

O cromoglicato dissódico é um estabilizador de mastócitos que pode ser utilizado para tratamento da rinite alérgica e apresenta mínimos e modestos efeitos colaterais. Um estudo randomizado duplo-cego, realizado por Meltzer, observou que o cromoglicato aliviou rinorréia e prurido nasal quando comparado ao placebo, mas a diferença não foi estatisticamente significativa entre os dois grupos. Por outro lado, a sibilância e a obstrução nasal foram significativamente aliviadas com o cromoglicato.⁴⁷

Antileucotrienos

O montelucaste é um antagonista seletivo do receptor do leucotrieno cisteínico tipo 1 (CysLT1) 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 por via oral, na dose de 10mg uma vez ao dia, é bem tolerado e traz alívio significativo dos sintomas nasais diurnos e noturnos, além dos sintomas oculares da rinite alérgica. A questão do custo da medicação torna-se um empecilho para uma parcela da população, além de sua baixa eficácia como monoterapia, sendo mais utilizado como tratamento adjuvante em pacientes que não apresentam resposta adequada aos anti-histamínicos e corticóides intranasais.⁴⁸

Anti-IgE

A produção de IgE é o principal mecanismo de defesa do organismo em indivíduos com rinite alérgica, interagindo com receptores de baixa e alta afinidade. É uma perspectiva futura de tratamento e a utilização de anticorpos monoclonais anti-IgE ainda não teve seu emprego liberado para o tratamento de rinite alérgica, além de apresentar custo muito elevado.⁴⁹

Imunoterapia

A imunoterapia deve ser considerada em casos graves que não responderam à terapia convencional e consiste em uma técnica em que pequenas quantidades de extrato de alérgenos são injetadas no tecido subcutâneo por alguns meses ou anos, objetivando amenizar os sintomas advindos da exposição a esses mesmos alérgenos.⁵⁰

Uma das principais barreiras para o sucesso do tratamento com a imunoterapia é o fato de que normalmente esses pacientes costumam ser alérgicos a mais de um tipo de substância, dificultando, assim, sua identificação. No entanto, é visível a importância da imunoterapia como tratamento de escolha em pacientes que não respondem ou não toleram bem o uso de medicamentos.⁵⁰

Imunoterapia subcutânea (ITSC)

Uma variedade de novos métodos e técnicas de imunoterapia tem surgido nos últimos anos, deixando a imunoterapia subcutânea de alta dosagem como via padrão. Esse fato é amparado não só pela experiência clínica dos especialistas, como também pelos estudos duplo-cegos controlados por placebo e a pela ciência das mudanças imunológicas induzidas pela imunoterapia.⁵¹⁻⁵⁴

Estudos controlados mostraram que a imunoterapia é eficaz em pacientes com hipersensibilidade a picadas de insetos e naqueles com rinoconjuntivite alérgica e asma.⁵¹⁻⁵⁴ O maior risco do uso de imunoterapia específica é a anafilaxia. Por isso, pacientes submetidos à imunoterapia necessitam de acompanhamento rigoroso por um profissional experiente, para que quaisquer sinais/ sintomas de anafilaxia sejam reconhecidos e tratados prontamente. Esses pacientes também apresentam risco aumentado de desenvolver asma e é necessário salientar que a ITSC está contra-indicada em formas graves de asma.

Imunoterapia sublingual (ITSL)

O uso da via sublingual para imunoterapia específica tem sido preferido entre as outras vias, principalmente devido à sua segurança em relação aos efeitos colaterais. A maneira mais comum da administração da imunoterapia sublingual é manter o extrato alergênico embaixo da língua por alguns minutos e depois engoli-lo. Em todos os estudos, a dose de alérgeno utilizada na imunoterapia sublingual é mais alta que aquela utilizada na imunoterapia subcutânea (três a 300 vezes mais alta).

Desde 1986, quando a primeira pesquisa sobre a ITSL foi publicada, diversos autores vêm comprovando sua eficácia no controle das desordens alérgicas. Dos 25 estudos clínicos realizados depois, entre os anos de 1990 e 2003, apenas três obtiveram resultados negativos, enquanto o restante demonstrou eficácia clínica entre 20 e 50% em relação ao grupo placebo. A dificuldade de padronização dos extratos das medicações é uma limitação da utilização. Foi lançada uma Portaria do Ministério da Saúde no Brasil para dar qualidade e uniformidade às medicações disponíveis em nosso país.

Recentemente, Wilson; Torres; Durhan avaliaram a eficácia de imunoterapia em pacientes com rinite alérgica em uma metanálise. Foram incluídos 22 estudos controlados e randomizados, quatro deles realizados em crianças, envolvendo 979 pacientes. Por meio dessa metanálise, concluiu-se que a imunoterapia sublingual difere significativamente do placebo em relação à redução dos sintomas e à necessidade de medicação em pacientes com rinite alérgica. Além disso, sua segurança, em geral, é satisfatória.⁵⁴

O efeito colateral mais comumente relatado nos estudos clínicos foi o aparecimento de prurido oral ou sublingual após o uso da vacina, considerado leve e autolimitado na maioria das vezes. Nenhum efeito colateral sistêmico grave foi relatado em publicações nos últimos 15 anos.

Comentários finais

Em suma, 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 de segunda geração pode ser alternativa nas formas intermitente e leve de rinite alérgica, no entanto, não é a realidade no atendimento público no Brasil, onde a prática é a utilização de anti-histamínicos de primeira geração. Os corticosteróides intranasais ficam reservados para as formas moderada e grave, que muitas vezes necessita de tratamento adjuvante com anti-histamínicos.

Referências

- 1- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma ARIA workshop report. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:147-334.
- 2- Ferrari FP, Rosário Filho NA, Ribas LFO, Callefe LG. Prevalência de asma em escolares de Curitiba – projeto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:411-6.
- 3- Riedi CA, Rosário NA, Ribas LFO, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M. *et al.* Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:183-188.

- 4- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-125.
- 5- Holgate ST, Broide D. New targets for allergic rhinitis – A disease of civilization. *Nature Reviews* 2003;2:1-12.
- 6- International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variations in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- 7- International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy* 1994;49:1-34.
- 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. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998;81:478-518.
- 9- Cruz AA. The “united airways” require an holistic approach to management. *Allergy* 2005;60:871-874.
- 10-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;104:364-9.
- 11-Juniper EF, Rohrbaugh T, Meltzer EO. A questionnaire to measure quality of life in adults with nocturnal allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:484-490.
- 12-Juniper EF, Stahl E, Doty RL, Simons FER, Allen DB, Howart PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:S390-413.
- 13-Magalhães Simões S, Santos MA , Oliveira MS, Fontes ES, Fernezlian S, Garippo AL. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:602-611.
- 14-Togias A Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-1183.
- 15- Raphael GR, Baraniuk JN, Kaliner MA. How and why the nose runs. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:457-467.
- 16- Plaut M, Valentine MD. Clinical practice. Allergic rhinitis. *N Engl J Med.* 2005;353:1934-44.

- 17- Demoly P, Allaert FA, Lecasble M, Bousquet J. Validation of the Classification of ARIA (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma). *Allergy*, 2003;58:672-5.
- 18- 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;31:616-624.
- 19- Hilberg O, Jackson AC, Swift DC, Pederson OF. Acoustic rhinometry: evaluation of the nasal cavity by acoustic rhinometry. *J Appl Physiol* 1989;66:295-303.
- 20- Chan KO, Huang ZI, 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.
- 21- Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, Coutie WJR, Paterson MC, Lipworth BJ. Evaluation of treatment response in patients with seasonal allergic rhinitis using domiciliary nasal peak flow. *Clinical and Experimental Allergy* 2000;30:833-8.
- 22- Gleeson MJ, Youlten LJ, Shelton DM, Siodlak MZ, Eiser NM, Wengraf CL. Assessment of nasal airway patency: a comparison of four methods. *Clin Otolaryngol* 1986;11:99-107.
- 23- Wihl JA, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. *Ann Allergy* 1988;61:50-5.
- 24- Holmstron M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990;28:191-6.
- 25- Prescott CA, Prescott KE. Peak nasal inspiratory flow measurements: an investigation in children. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 1995;32:137-41.
- 26- Cruz AA, Carvalho EM. Citologia Nasal quantitativa simplificada (CNQs). *Rev Bras Alerg Imunopatol* 1997;20:56-74.
- 27- Chatkin JM, Djupesland PER, Quian WEI, Haight J, Zamel N. Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. *J. Bras. Pneumol.* 2000;26:36-43
- 28- Baraldi E, Azzolin NM, Carra 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;92:558-561.
- 29- Arnal JF, Didier A, Rami J, M'Rini C, Charlet JP, Serrano E, Besombes JP. Nasal nitric oxide is increased in allergic rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1997;27:358-362.

- 30- Kharitov AS, 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;99:58-64.
- 31- Joauville LF, Annesi-Maesano I, Nguyen LT, Bocage AS, Bedu M, Caillaud D. Interrelations among asthma, atopy, rhinitis and exhaled nitric oxide in a population-based sample of children. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1506-151.
- 32- Arruda LK. Controle ambiental na asma: recomendar ou não recomendar, eis a questão! *J Bras Pneumol* 2005;31:3-4.
- 33- Papsin B; McTavish A. Saline nasal irrigation: Its role as an adjunct treatment. *Can Fam Physician* 2003;49:866-7.
- 34- Jentzsch NS, Camargos PAM, Melo EM. Adesão às medidas de controle ambiental na asma. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol.* 2002;25:192-199.
- 35- Passale D, Daminai V, Passali FM, Passali GC, Bellusi L. Atomized nasal douche vs nasal lavage in acute viral rhinitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131:788-90.
- 36- Scadding GK. Corticosteroids in the treatment of pediatric allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:59-64.
- 37- Bernstein IL. Is the use of benzalkonium chloride as a preservative for nasal formulations a safety concern? A cautionary note based on compromised mucociliary transport. *J Allergy Clin. Immunol.* 2000;105:30-34.
- 38- Bakker RA, Schoonus SBJ, Smit MJ, Timmerman H, Leurs R. Histamine H1-Receptor Activation of Nuclear factor- κ B: Roles for $G\beta\gamma$ - and $G\alpha q/11$ -Subunits in constitutive and agonist-mediated signaling. *Mol Pharmacol.* 2001;60:1133-1142.
- 39- Leurs R, Church MK, Tagliabatella M. H1-antihistamines: inverse agonism, anti-inflammatory and cardiac effects. *Clin Exp All.* 2002;32:489-498.
- 40- Consenso Brasileiro sobre Rinossinusites. *RBORL* 2000;66:4-33.
- 41- Stempel D. Improving the value of care for allergic rhinitis. *Drug Benefit Trends* 1996;8:11-2.
- 42- Juniper EF, Stahl E, Doty RL, Simons FE, Allen DB, Howarth PH. Clinical outcomes and adverse effect monitoring in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S390-S413.
- 43- Lipworth BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159:941-55.

- 44- Garbe E, LeLorier J, Boivin JF, Suissa S. Inhaled and nasal glucocorticoids and the risk of ocular hypertension or open-angle glaucoma. *JAMA* 1997;277:722-7.
- 45- Mygind N. Local effect of intranasal beclomethasone dipropionate aerosol in hay fever. *BMJ* 1973;4:464-6.
- 46- International Consensus Report (ICR) of the diagnosis and management of rhinitis. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1994;49:1-36.
- 47- Meltzer EO. Efficacy and patient satisfaction with cromolyn sodium nasal solution in the treatment of seasonal allergic rhinitis: a placebo-controlled study. *Clin Ther* 2002;24:942-52.
- 48- 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;88:592-600.
- 49- 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;286:2956-67.
- 50- Ross. RN, Nelson HS, Finegold I. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of allergic rhinitis: an analysis of randomized, prospective, single- or double-blind, placebo-controlled studies. *Clin Ther.* 2000;22(3):342-50.
- 51- Passalacqua G, Guerra Enrico Compalati L, Pasquali M, Fumagalli F, Canonica GW. Sublingual immunotherapy. *Rev Alerg Mex.* 2003;50(6):220-5. Ledford DK. Is oral immunotherapy too good to be true? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004 Jan;92(1):1-2. Editorial.
- 52- Passalacqua G, Lombardi C, Canonica GW. Sublingual Immunotherapy - An Update. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:1.
- 53- Passalacqua G, Fumagalli F, Guerra L, Canonica GW. Safety of Allergen-Specific Sublingual Immunotherapy and Nasal Immunotherapy. *Chem Immunol Allergy.* 2003;82:109-18.
- 54- Wilson DR; Torres Lima M; Durham SR. Sublingual immunoterapy for allergic rhinitis(Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, 2004.

2.3 Hidrofluoralcano como propelente dos aerossóis pressurizados de dose-medida: histórico, deposição pulmonar, farmacocinética, eficácia e segurança

Hydrofluoroalkane as a propellant for pressurized metered-dose inhalers: historical, pulmonary deposition, pharmacokinetics, efficacy and safety.

(J Pediatr, Rio J; 2004;80:441-6)

Resumo

Objetivo: rever a literatura sobre o hidrofluoralcano (HFA) como propelente dos inaladores de dose-medida contendo medicamentos empregados na asma. **Fontes dos dados:** o levantamento bibliográfico foi realizado em bancos de dados eletrônicos - Medline, MD Consult, HighWire, Medscape e LILACS e por pesquisa direta - referentes aos últimos 15 anos - utilizando-se as seguintes palavras-chaves: hidrofluoralcano, asma e infância. **Síntese dos dados:** foram selecionados 43 artigos originais abordando a questão da substituição do clorofluorcarbono (CFC) pelo HFA, que se mostrou uma alternativa de propelente segura, com deposição pulmonar de 50 a 60% e eficácia significativa quando comparado a placebo ($p \leq 0,003$) em estudos clínicos controlados. A maioria das pesquisas realizadas com o hidrofluoralcano emprega o dipropionato de beclometasona. O custo anual aproximado do tratamento com dipropionato de beclometasona/ hidrofluoralcano foi mais baixo do que com o dipropionato de beclometasona/ clorofluorcarbono. Alguns estudos avaliaram o salbutamol, a fluticasona, a flunisolida e a associação fluticasona-salmeterol, tendo o hidrofluoralcano como propelente em inaladores pressurizados de dose-medida. **Conclusões:** ficou evidenciada em adultos a eficácia e segurança do hidrofluoralcano como propelente de broncodilatadores e glicocorticosteróides em aerossol, bem como a melhor deposição pulmonar das partículas, de um modo geral. Todavia, são escassos os dados na literatura acerca do uso do hidrofluoralcano na faixa etária pediátrica. Seria importante conduzir estudos adicionais em crianças e adolescentes.

Palavras-chave: asma. Hidrofluoralcano. Tratamento. Aerossol.

Introdução

A via inalatória, utilizada desde os primórdios da história da Medicina, tornou-se popular no final do século XIX. Naquela época, adicionavam-se medicamentos em água fervente para que os pacientes pudessem inalar seu vapor.¹

Na literatura especializada do século XX, os primeiros relatos da moderna era da aerossolterapia em asma datam da década de 50, quando foram apresentados os inaladores de dose-medida pressurizados (IDPM), que representaram inegável avanço no tratamento das doenças respiratórias. Na atualidade, sabe-se que as prescrições de IDPM em todo o mundo excedem 500 milhões de unidades por ano e seu uso vem aumentando a cada década.²

É reconhecido que os corticóides inalatórios constituem a terapia de primeira linha para o controle da asma persistente, recomendados em todos os consensos e comumente administrados por intermédio dos IDPM. O clorofluorcarbono (CFC) é o propelente mais utilizado nos IDPM; é de baixo custo, seguro e eficaz, mas teve seu uso restringido universalmente devido a seus efeitos deletérios na camada de ozônio.³

Nos anos 70, foram registradas as primeiras evidências de que o CFC e outras substâncias contendo cloro contribuem para a depleção da camada de ozônio na estratosfera⁴. A radiação ultravioleta que alcança a superfície da Terra aumenta, produzindo efeitos adversos graves no homem, como o câncer de pele, a catarata e a diminuição da resistência imunológica, bem como sobre as aves, a vida marinha, sobre os plásticos e outros materiais.⁵

A zona de depleção na camada de ozônio sobre a Antártida, observada no início dos anos 80, vem aumentando anualmente. Estudos recentes estimam seu tamanho em 23 milhões de Km² o que equivale a quase três territórios brasileiros.

O acordo internacional de entidades ambientais - o chamado Protocolo de Montreal⁵ - que visa ao combate da produção de substâncias que interferem na camada de ozônio - foi assinado em setembro de 1987. O acordo estabeleceu a diminuição da produção de CFC em 50% ao ano até 1998. Em 1990, com o aumento das da relação entre o CFC e a camada de ozônio, uma emenda proibiu a fabricação de extintores de incêndio contendo CFC a partir 2000. Em 1992, com a constatação da aceleração da depleção na camada de ozônio, foi banida a produção do CFC até o final de 1995, sendo permitida apenas em medicamentos até 2005. Assim, os IDPMs constituem a única exceção à produção e comercialização de CFC, por terem sido considerados essenciais no tratamento de asma e da doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).⁶

Em 1995, dois propelentes seguros e eficazes - hidrofluoralcano 134a (HFA 134a) e hidrofluoralcano 227ea (HFA 227ea) foram reconhecidos pela União Européia.⁶ Em 1996, a agência americana *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou o uso de HFA 134a em inaladores.⁷

O HFA não afeta a camada de ozônio, porém tem efeito sobre o aquecimento global, sendo um dos seis gases do efeito estufa.⁸

Em 1997, foi realizada a Convenção das Nações Unidas sobre mudanças climáticas - o Protocolo de Kyoto - que aprovou as resoluções da Convenção de Meio Ambiente de 1992, realizada no Rio de Janeiro - a ECO 92. O Protocolo de Kyoto ampliou aquelas resoluções, dando ênfase em emissão de gases do efeito estufa nos Estados Unidos. É importante salientar que, apesar de o Protocolo de

Kyoto ter sido ratificado por 55 nações, incluindo países desenvolvidos, não o foi pelos Estados Unidos e, por isso, não tem efeito de Lei em seu território.^{4,6}

O Protocolo de Kyoto criou mecanismos para o combate às alterações climáticas visando, principalmente, à redução dos gases que contribuem para o aquecimento global.

Os seis gases do efeito estufa (dióxido de carbono, metano, óxido nítrico, hidrofluoralcano, perfluorcarbono e hexafluorido sulfurado) foram reunidos em um único grupo. Com essa abordagem, os países têm a flexibilidade de escolher a percentagem de redução de cada gás para atingir o objetivo de diminuição total fixada no protocolo.⁶

O HFA, juntamente com o hexafluorido sulfurado e os perfluorcarbonos, são grandes geradores de calor, mas, como constituem apenas 1,8% dos gases do efeito estufa emitidos nos Estados Unidos, contribuem pouco para o aquecimento global.^{6,7}

A aplicação do HFA em IDPM é uma opção de tratamento médico de inegável valor para a saúde, por isso, todas as nações devem assegurar sua disponibilização para a população. Nessa fase de transição do uso do CFC para o do HFA, este artigo de revisão tem como objetivo apresentar aspectos relacionados a características farmacocinéticas, eficácia, segurança e às implicações dessa mudança na abordagem do paciente asmático.

Deposição do dipropionato de beclometasona (DPB) e inaladores de dose-medida contendo CFC e HFA

O processo de transição do uso do propelente CFC para o HFA propiciou o desenvolvimento de tecnologia de produção de aerossol. Dipropionato de beclometasona (DPB), o corticóide inalatório mais antigo, vem sendo usado na terapêutica da asma há mais de duas décadas. A associação do DPB com HFA-134a resulta em aerossol dotado de partículas muito menores do que as geradas pelos inaladores que usam o CFC. Modelos matemáticos que relacionam o tamanho da partícula com o local de deposição no trato respiratório e estudos com modelos experimentais de vias aéreas superiores demonstram que as partículas geradas com o HFA depositam-se em mais quantidade nas pequenas vias aéreas, enquanto aquelas geradas pelo CFC tendem a depositar-se mais proximalmente, inclusive na orofaringe.⁹⁻¹³

Os IDPM com CFC e os inaladores de pó liberam a droga que primariamente deposita-se na orofaringe e secundariamente nas grandes vias aéreas. Do dipropionato de beclometasona aplicado por IDPM com CFC, mais de 90% da droga são depositados na orofaringe e menos de 10% nos pulmões. Se aplicado com HFA, a taxa de deposição pulmonar pode chegar a 60%, enquanto cerca de 30% depositam-se em orofaringe.¹⁰ O tamanho médio da partícula do HFA-DPB é 1,1 μ e a do CFC-DPB de 3,5 μ . A força manual necessária para acionar o *spray* de HFA-DPB é três vezes menos do que a requerida para a formulação com CFC. A duração do *spray* HFA-DPB é mais longa (250 milissegundos) do que o CFC-DPB (150 milissegundos). A temperatura do *spray* é mais alta no HFA-DPB (5°C) do que no CFC-DPB (-20°C), o que reduz o

indesejável efeito freon. As características físicas apresentadas pelo jato e pelas partículas do composto HFA-DPB são responsáveis por mais deposição pulmonar e menos deposição na orofaringe.¹²

Menos de 50% dos pacientes aplicam a técnica inalatória de maneira adequada devido ao acionamento do inalador antes do início da inspiração ou início tardio do ciclo inspiratório. O menor tamanho da partícula e a mais longa duração do *spray* do HFA-DPB promovem mais deposição nas vias aéreas, mesmo naqueles pacientes com problemas de coordenação graves.¹⁰

Em estudo clínico de dose resposta, Dolovich e Fink demonstraram que o HFA-DPB tem a mesma eficácia equivalente à de uma dose 2,6 vezes maior de CFC-DPB quando avaliada pelo VEF₁ e de uma dose 3,2 vezes menor de HFA-BDP quando estudado o fluxo expiratório forçado.^{14,25-27}

HFA como propelente de outras drogas: salbutamol, fluticasona, flunisolida, fluticasona associada a salmeterol e à apresentação não extrafina

Na literatura especializada, vários estudos demonstraram que em formulações com salbutamol, o tamanho da partícula emitida pelo IDPM-CFC, pelo IDPM-HFA e pela formulação em pó foi equivalente. Pode-se inferir que a percentagem de deposição pulmonar e, portanto, os efeitos clínicos são semelhantes para as três formulações. Essas pesquisas demonstraram, ainda, não haver diferença significativa na melhora do VEF₁.¹⁴⁻²³

Dois estudos avaliaram a eficácia da fluticasona HFA. Fowler *et al.*, em um estudo randomizado, duplo-cego, estudando 18 pacientes adultos durante seis semanas, compararam a eficácia da fluticasona-HFA em relação à fluticasona-

CFC. Um grupo composto de nove pacientes fez uso de 500 μ g de fluticasona-HFA e o outro utilizou 1000 μ g de fluticasona-CFC, não sendo verificada diferença estaticamente significativa ($p=0,21$) entre os grupos.²⁴ Langley *et al.* referenciaram dados demonstrando redução da hiper-responsividade da via aérea de forma equivalente ($p=0,008$) quando se utiliza fluticasona HFA e fluticasona pelo sistema Diskhaler[®] em doses iguais.²⁵

No Brasil, até o presente momento, o salbutamol e a fluticasona, ambos formulados isoladamente, e a associação fluticasona-salmeterol e o salbutamol são as opções disponíveis no mercado. Entretanto, espera-se que apresentações de outras drogas e formulações com HFA sejam lançadas futuramente em nosso país, em virtude da iminente expiração do prazo de comercialização dos IDPMs contendo CFC.

Hauber *et al.* publicaram um ensaio clínico realizado em 12 asmáticos adultos, demonstrando a eficácia da flunisolida-HFA.²⁶ Os autores constataram supressão da inflamação eosinofílica em vias aéreas periféricas e centrais por meio da análise de biópsias trans e endobrônquicas, antes e após o uso da flunisolida HFA. Encontraram melhora significativa da função pulmonar ($p=0,012$), diminuição do número de eosinófilos de $51,5\pm 5,0$ para $14,6\pm 3,2$ células/mm², interleucina 5 e eotaxina em vias centrais e periféricas, com redução de $37,3\pm 6,2$ para $16,7\pm 3,2$ /mm e $38,8\pm 5,5$ para $22,3\pm 3,1$ /mm², respectivamente. Nesse estudo, os pesquisadores destacam o possível papel do menor diâmetro das partículas de medicação obtidas com o HFA, permitindo a chegada do corticóide às vias aéreas periféricas, o que foi demonstrado em outras pesquisas.²⁶⁻²⁸

Currie; Stenback; Lipworth, analisando 20 asmáticos adultos em um estudo randomizado duplo-cego, observaram que a fluticasona HFA e a sua

apresentação associada ao salmeterol foram eficazes em reduzir a dose que causou queda de 20% no VEF₁, mas somente a combinação fluticasona-salmeterol determinou melhora no VEF₁, fluxo expiratório forçado 25-75% e *peak flow* matinal, concluindo que a combinação confere melhora na hiper-responsividade brônquica e no calibre das vias aéreas, enquanto o corticóide isolado atua somente naquele primeiro parâmetro. A combinação fluticasona-salmeterol pode resultar em mais deposição periférica do corticóide no pulmão, o que melhora a atividade antiinflamatória do mesmo nas pequenas vias aéreas.²⁹

Outra alternativa existente é a formulação HFA não extrafina, registrada com a denominação Modulite®. O Modulite® apresenta propelente HFA 134a e foi-lhe adicionado um solvente não volátil, o glicerol, que gera partículas maiores, ou seja, com tamanho mais próximo do das partículas CFC. Além disso, alterou-se o diâmetro do orifício de saída do jato, o que tornou a nuvem de medicação mais semelhante à do CFC.^{30,31} Atualmente, encontram-se no mercado a BDP-Modulite® e a budesonida-Modulite®. A vantagem da tecnologia Modulite® é a sua semelhança com os IDPMs com propelente CFC. Isto permite que a transição CFC/HFA seja mais fácil de planejar, já que não há necessidade de alterar as doses da medicação usada, pois a deposição pulmonar e a absorção são semelhantes às dos IDPMs com CFC e o tamanho das partículas é semelhante.³²

Inaladores pressurizados dose-medida contendo CFC e HFA: diferenças farmacocinéticas

Gross *et al.*³³ mostram que pacientes adultos com asma moderada, que permaneciam sintomáticos com baixas doses de CFC-DPB (800mcg/dia do

corticóide), podiam ser controlados com menor dose de HFA-DPB (400mcg/dia do corticóide). Essa dose de HFA mostrou, também, benefícios significantes quando comparada com o placebo ($p \leq 0,003$). Os autores ressaltam algumas vantagens do HFA-DPB em relação ao CFC-DPB, tais como, uma provável redução do custo do tratamento, pois se usa a metade da dose preconizada de CFC-DPB; menos efeitos colaterais locais (disfonia, candidíase) em decorrência da dose efetiva menor e da redução da deposição da droga na orofaringe; menos efeitos colaterais sistêmicos (supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, púrpura, osteopenia e mais deposição nas vias aéreas periféricas).³³

De forma complementar, Magnussen avaliou a hiper-responsividade brônquica à histamina como parâmetro adicional de monitorização do tratamento com corticosteróides inalatórios em pacientes asmáticos. O estudo multicêntrico, randomizado e duplo cego acompanhou 164 pacientes adultos que receberam 1000 μ g de CFC-DPB no período *run-in* de quatro semanas. Dos 150 indivíduos admitidos para a segunda etapa, 72 foram mantidos com o mesmo tratamento e os demais 78 passaram a receber 400 μ g de DPB-HFA. Não se detectaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos em relação aos sintomas, à função pulmonar, à hiper-responsividade da via aérea e aos marcadores séricos de inflamação ao final do período *run-in* e ao final da segunda fase.³⁴

Estudos recentes mostram que o processo inflamatório na asma ocorre tanto nas grandes quanto nas pequenas vias aéreas, além do remodelamento que acomete essas últimas.^{9,35} Esse remodelamento pode ser o responsável pelo aumento da resistência das pequenas vias aéreas, mesmo em pacientes assintomáticos. O significado clínico do envolvimento das pequenas vias aéreas

na asma e sua contribuição para um desfecho fatal ou para o rápido declínio da função pulmonar são ainda incertos, mas, se comprovados, constituirão mais uma vantagem do HFA-DPB, pois essa preparação atinge mais facilmente as vias aéreas periféricas.^{9,35}

Eficácia, segurança e tolerabilidade dos fármacos associados ao HFA

As características físicas do *spray* aerossol extrafino HFA-DPB permitem que a medicação alcance igualmente as grandes, médias e pequenas vias aéreas. Essa distribuição da medicação possibilitou a redução de sua dose nominal, quando comparado com o CFC-DPB por meio de aerossol pressurizado, mantendo potência comparável à da fluticasona-CFC. Essa nuvem extrafina de aerossol apresenta, ainda, outra vantagem: não produz acúmulos tissulares ou séricos quando administrado com intervalo de 12 horas entre as doses. Mesmo acima da dose máxima diária recomendada (800mcg), parece não provocar efeitos colaterais sistêmicos relevantes.³⁶

Na literatura nacional, em uma revisão sistemática dos últimos 30 anos acerca da inflamação nas pequenas vias aéreas em asmáticos, publicadas recentemente por Cruz e Ponte, salienta-se que a inflamação das pequenas vias aéreas pode trazer conseqüências clínicas importantes, como o remodelamento e a obstrução irreversível. Torna-se necessário, então, buscar estratégias para o tratamento da inflamação nessa região do pulmão. Talvez o emprego de corticóide inalatório por meio de inalador de dose-medida tendo o HFA como propelente seja uma alternativa eficaz para tal fim.³⁷

A Tab. 2.3.1 reúne os principais estudos identificados na revisão bibliográfica acerca da eficácia dos inaladores dose-medida tendo como propelente o HFA e nela são apresentados aspectos relevantes, como autor e país, ano de publicação, droga estudada, delineamento do estudo, tamanho da amostra e faixa etária.

Tabela 2.3.1. Principais estudos sobre a eficácia dos inaladores dose-medida tendo como propelente o HFA

Autor/País/Ano de publicação^(Ref)	Droga estudada	Delineamento	Gravidade da Asma	Tamanho da amostra	Faixa etária
Gross, Estados Unidos, 1999 ³³	Dipropionato de beclometasona	Ensaio clínico controlado	Leve e moderada	347	18-65
Farmer, Multicêntrico (Reino Unido, África do Sul, Sérvia), 2000 ³⁵	Dipropionato de beclometasona	Ensaio clínico controlado	Leve e moderada	229	7-12
Leach, Estados Unidos, 2002 ¹²	Dipropionato de beclometasona	Ensaio clínico controlado	Leve	9	18-55
Fowler, Reino Unido, 2002 ²⁴	Propionato de Fluticasona	Ensaio clínico controlado	Leve e Moderada	18	16-70
Langley, Reino Unido, 2002 ²⁵	Propionato de Fluticasona	Ensaio clínico controlado	Leve e moderada	59	21-41
Bousquet, França, 2002 ³²	Dipropionato de beclometasona	Ensaio clínico controlado	Leve e Moderada	1158	15-44
Pedersen, Dinamarca, 2002 ⁴⁰	Dipropionato de beclometasona	Ensaio clínico controlado	Leve	300	5-11
Hauber, Canadá, 2003 ²⁶	Flunisolida	Ensaio clínico controlado	Leve e Moderada	12	18-50
Curie, Reino Unido, 2003 ²⁹	Fluticasona-Salmeterol	Ensaio clínico controlado	Leve	14	32-40

Os trabalhos relacionados na Tab. 2.3.1 apresentam elementos acerca da eficácia dos fármacos associados ao HFA e verifica-se que a maioria das pesquisas realizadas com o HFA emprega o DPB. Alguns estudos avaliam o salbutamol, a fluticasona, a flunisolida e a associação fluticasona-salmeterol.

Existem apenas dois estudos, de Farmer e Pedersen, que avaliaram exclusivamente a faixa etária pediátrica.

O HFA-DPB foi exaustivamente testado para avaliar sua segurança e sua tolerabilidade. Não eram esperados eventos adversos surpreendentes, pois o DPB já vem sendo utilizado há mais de 30 anos. Algumas diferenças, no entanto, foram observadas devido a menos deposição na orofaringe e mais nos pulmões obtida com o HFA.⁽³⁸⁾

Sabe-se que os corticosteróides inalatórios, principalmente em altas doses, podem suprimir o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A percentagem média de alterações na excreção do cortisol em urina de 24 horas de 43 pacientes asmáticos adultos mostra que a dose máxima recomendada de HFA-DPB 640µg/dia produziu a mesma supressão da adrenal que a dose de 672µg /dia de CFC-DPB, dose considerada intermediária.³⁹

A metanálise conduzida por Lipworth envolvendo quatro estudos que compararam HFA-DPB com CFC-DPB indica que não há supressão da adrenal clinicamente significativa quando se usa HFA-DPB em doses menores do que a dose máxima recomendada por dia (640µg /dia).³⁶

O mesmo resultado foi obtido no estudo conduzido por Pedersen *et al.*, em que 300 crianças de seis a 11 anos que usaram HFA-DPB e CFC-DPB durante 12 meses apresentaram ausência de diferenças significantes na taxa de crescimento ($p=0,796$) e em outros efeitos adversos, como crises agudas de asma ($p=0,517$), infecções do trato respiratório superior ($p=0,335$) ou aumento nos sintomas de asma ($p=0,759$).⁴⁰

Custo do HFA

Um ensaio clínico randomizado realizado com grupos de pacientes dos Estados Unidos, Reino Unido, Holanda e Bélgica evidenciou, após um ano de acompanhamento, que o custo em libras do tratamento de manutenção inalatório por paciente de asma crônica é independente do tipo de propelente utilizado (CFC ou HFA), com custo anual estimado de 225,62 libras para o grupo HFA-BDP, que foi ligeiramente mais baixo que o grupo CFC-BDP (321,07 libras). O HFA-BDP apresentou percentagem de dia sem sintomas mais alta (42,4) em relação ao grupo CFC-BDP (20), com valor de p estatisticamente significativo ($p=0,006$). E ao considerar o custo médio de cada dia sem sintomas, o propelente HFA mostrou ser mais econômico, com gasto de 1,36 libras em relação 1,81 libras para o grupo CFC-BDP. Por isso, os autores concluíram que o controle da asma crônica com HFA teria custo mais baixo.⁴¹

Também o grupo liderado por Gross *et al.*, em trabalho multicêntrico, randomizado e cego com 347 asmáticos adultos, verificou que aqueles em tratamento com HFA-BDP com a dose de 400 μ g foram controlados da mesma maneira que os que usaram CFC-BDP (800 μ g) e concluiu, por conseguinte, que houve redução de custos.³³

As pesquisas acerca de custos de tratamento em asma são escassos e com metodologias variadas e novos estudos devem ser realizados, especialmente no Brasil, para que essa conclusão do custo mais baixo do HFA seja ratificada.

Período de substituição do CFC pelo HFA e divulgação das informações

Um fato relevante observado quanto à necessidade de substituição do CFC por HFA foi detectado por Donohoe no Reino Unido: a falta de informação tanto dos pacientes usuários de IDPM quanto dos profissionais de saúde sobre essa exigência. O estudo mostrou que 60% dos pacientes entrevistados não tinham conhecimento do fato, mostrando a necessidade de divulgação e esclarecimento em larga escala. Tanto é que autoridades britânicas acreditam que a troca do propelente dos IDPM será a maior alteração na composição de medicamentos ocorrida no Reino Unido e poderá resultar em instabilidade no controle da asma, que exigirá atenção especial dos profissionais de saúde.⁴²

Hartung *et al.* relatam os resultados de um inquérito no qual os 100 pacientes foram indagados sobre a mudança do inalador dose-medida contendo CFC para inaladores contendo HFA ou inaladores de pó. Encontraram boa aceitabilidade dos 96 pacientes, entretanto, alguns preferiram os inaladores de pó (quatro pacientes), ainda que apresentem custo três vezes mais elevado. Finalmente, os autores salientam a importância de os médicos aproveitarem o período de substituição para revisarem o tratamento e a técnica inalatória dos pacientes.⁴³

Considerações finais

Novas opções terapêuticas disponibilizadas nos últimos anos revolucionaram o tratamento da asma em todas as idades. Essas novas opções têm em comum a administração pela via inalatória, que permite otimização da

relação eficácia/tolerabilidade no tratamento da asma. As alternativas mais empregadas na administração inalatória de fármacos são os inaladores de pó e os IDPM.

A exigência da troca de propelentes dos IDPM impulsionou a busca de novas terapias existentes para asma. O CFC-DPB, por depositar a droga principalmente na orofaringe, leva, portanto, absorção oral e não alcança, por isso, adequadamente a inflamação das vias aéreas distais, principalmente quando localizada nas regiões de menor calibre. O HFA-DPB promove mais deposição pulmonar, ainda que a técnica inalatória não seja ideal, o que permite o uso de dose menor diária de corticosteróide. O HFA-DPB é eficaz, bem tolerado, não ocasiona supressão do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal clinicamente significativa.

Deve-se aproveitar a transição do CFC para o HFA como uma oportunidade para reavaliação do paciente, levando-se em conta não só o controle da asma, mas também a qualidade de vida do paciente e a correta utilização da técnica inalatória para aproveitamento ótimo da medicação.

A maioria das pesquisas realizadas com o HFA emprega o DPB. Alguns estudos avaliam o salbutamol, a fluticasona, a flunisolida e a associação fluticasona-salmeterol. Torna-se importante a realização de estudos adicionais avaliando a eficácia e a tolerabilidade dos IDPM-HFA de todos os fármacos que vinham sendo administrados em associação com o CFC, além do DPB, tais como: fluticasona, flunisolida, budesonida, salmeterol, formoterol, salbutamol, brometo de ipratrópio e fenoterol, bem como das combinações de fármacos. Os estudos com HFA-BDP podem ser considerados suficientes para a avaliação da tolerabilidade de HFA como propelente, mas não se pode extrapolar com segurança as informações obtidas desses estudos em relação às vantagens

farmacocinéticas identificadas, posto que elas estejam relacionadas especificamente com as características físicas das partículas obtidas nos aerossóis de HFA-DPB. No Brasil, a apresentação fluticasona-HFA e fluticasona-salmeterol já está disponibilizada no comércio, mas é indispensável destacar a escassez de dados na literatura acerca do uso do HFA na faixa etária pediátrica e é fundamental que sejam conduzidos outros estudos em crianças e adolescentes.

Referências

- 1- Anderson PJ. Delivery options and devices for aerosolized therapeutics. *Chest* 2001;120:89-93.
- 2- Dhand R. Future directions in aerosol therapy. *Respir Care Clin N Am* 2001;7:319-35.
- 3- Szeffler S, Warner J, Staab D, Wahn U, Bourgeois M, Zandviliet EEM et al. Switching from conventional aerosol beclomethasone dipropionato therapy in children: a 6 month, open label, randomized trial. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:45-50.
- 4- Terzano C. Pressurized metered dose inhalers and add-on devices. *Pulm Pharmacol Ther* 2001;14:351-66.
- 5- Montreal Protocol. Substances that deplete the ozone layer. Command Paper no.977;Treaty Series;1990.
- 6- Forte R, Dibble C. The role of international environmental agreements in metered-dose inhaler technology changes. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:217-20.
- 7- Meyer RJ. A United States regulator's perspective on the ongoing chlorofluorocarbon transition. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:236-8.
- 8- Atkins P. Chlorofluorocarbon to hydrofluoroalkane formulations: an industry perspective. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:268-70.
- 9- Tashkin DP. Extra-fine corticosteroid aerosols from hydrofluoroalkane-134a metered-dose inhalers: potential advantages and disadvantages. *Chest* 1999;115:316-8.

- 10- Leach C. Effect of formulation parameters on hydrofluoroalkane-beclomethasone dipropionate drug deposition in humans. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:250-2.
- 11- Brindley A. The chlorofluorocarbon to hydrofluoroalkane transition: the effect on pressurized metered dose inhaler suspension stability. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:221-6.
- 12- Leach CL, Davidson PJ, Hasselquist BE, Boudreau RJ. Lung deposition of hydrofluoroalkane-134a beclomethasone is greater than that of chlorofluorocarbon fluticasone and chlorofluorocarbon beclomethasone – A cross-over study in healthy volunteers. *Chest* 2002;122:510-6.
- 13- Janssens H, Jongste J, Hop W, Tiddens H. Extra-fine particles improve lung delivery of inhaled steroids in infants- A study in an upper airway model. *Chest* 2003;123:2083-8.
- 14- Dolovich MB, Fink JB. Aerosols and devices. *Respir Care Clin N Am* 2001;7:131-73.
- 15- Borgstrom L. The pharmacokinetics of inhaled hydrofluoroalkane formulations. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:246-9.
- 16- Leach CL. Preclinical safety of propellant HFA-134a and airomir. *Br J Clin Pract* 1995;79:10-2.
- 17- British Asthma Guidelines Coordinating Committee. British guidelines on asthma management:1995-review and position statement. *Thorax* 1997;52:2-24.
- 18- Leach CL. Enhanced drug delivery through reformulating IPDM with HFA propellants: drug deposition and its effect on pre clinical and clinical programs. In: Dalby RN, Byron R, Farr SJ, editors *Respiratory drug delivery V proceedings*. Buffalo Grove: Interpharm Press; 1996. p.133-44
- 19- Hawksworth RJ, Sykes AP, Faris M, Mant T, Lee TH. Albuterol HFA is as effective as albuterol CFC in preventing exercise-induced bronchoconstriction. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:473-7.
- 20- Gustafsson P, Källman S, Whitehead PJ. Clinical equivalence between salbutamol hydrofluoroalkane IPDM and salbutamol Turbuhaler the same cumulative microgram doses in paediatric patients *Respir Med* 2002;96:957-9.
- 21- Langley SJ, Sykes AP, Batty EP, Masterson CM, Woodcock A. A comparison of the efficacy and tolerability of single doses of HFA 134a albuterol and CFC albuterol in mild-to-moderate asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:488-93.

- 22- Vondra V, Sladek K, Kotasová J, Terl M, Cantini L. A New HFA-134a propellant in the administration of inhaled BDP via the Jet spacer: controlled clinical trial vs the conventional CFC. *Respir Med* 2002;96:784-89.
- 23- Craig-McFeely PM, Wilton LV, Soriano JB, Maier WC, Shakir SAW. Prospective observational cohort safety study to monitor the introduction of a non-CFC formulation of salbutamol with HFA 134a in England. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2003;41:67-76.
- 24- Fowler SJ, Orr LC, Sims EJ, Wilson AM, Currie GP, McFarlane L et al. Therapeutic ratio of Hydrofluoroalkane and Chlorofluorocarbon formulations of Fluticasone Propionate. *Chest* 2002;122:618-23.
- 25- Langley SJ, Holden J, Derham A, Hedgeland P, Sharma RK, Woodcock A. Fluticasone Propionate via the diskhaler or Hydrofluoroalkane-134a Metered-Dose Inhaler on Methacholine-Induced Airway Hyperresponsiveness. *Chest* 2002;122:806-11.
- 26- Hauber H, Gotfried M, Newman K, Danda R, Servi RJ, Christodoulopoulos P, Hami Q. Effect of HFA-flunisolide on peripheral lung inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:58-63
- 27- Nolting A, Sista S, Abramowitz W. Single dose study to compare the pharmacokinetics of HFA Flunisolide and CFC Flunisolide. *J Pharm Sci* 2002;91:424-32.
- 28- Gillman S, Anolik R, Shenkel E, Newman K. One year trial on safety and normal linear growth with Flunisolide HFA in children with asthma. *Clin Pediatric* 2002;41:333-340.
- 29- Currie GP, Stenback S, Lipworth BJ. Effects of fluticasone vs. fluticasone/salmeterol on airway calibre and airway hyper-responsiveness in mild persistent asthma. *Br J Clin Pharmacol* 2003;56:11-7
- 30- Ganderton D, Lewis D, Davier R, Meakin B, Brambilla G, Church T. Modulite: a means of designing the aerosols generated by pressurized metered dose inhalers. *Respir Med* 2002; 96:3-8.
- 31- Woodcock A, Acerbi D, Poli G. Modulite® technology: pharmacodynamic and pharmacokinetic implications. *Respir Med* 2002;96:9-15.
- 32- Bousquet J, Cantini L. Clinical studies in asthmatics with a new non-extra fine HFA formulation of beclomethasone dipropionate (DPB Modulite). *Respir Med* 2002;96:17-27.
- 33- Gross G, Thompson PJ, Chervinsky P, Vanden Burt J. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 microg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 microg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999;115:343-51.

- 34- Magnussen H. Equivalent asthma control after dose reduction with HFA-134a beclomethasone solution aerosol: comparative Inhaled Steroid Investigation Group (CISIG). *Respir Med* 2000;94:549-55.
- 35- Farmer IS, Middle M, Savic J, Perri VL, Herdman MJ. Therapeutic equivalence of inhaled beclomethasone dipropionate with CFC and non-CFC (HFA 134a) propellants both delivered via the Easibreathe inhaler for the treatment of paediatric asthma. *Respir Med* 2000;94:57-63.
- 36- Lipworth BJ. The comparative safety/efficacy ratio of HFA-DPB. *Respir Med* 2000;94:21-6.
- 37- Cruz AA, Ponte EV. Inflamação nas pequenas vias aéreas em asmáticos. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2003;26:25-32.
- 38- Vanden Burgt JA, Busse WW, Martin RJ, Szeffler SJ, Donnell D. Efficacy and safety overview of a new inhaled corticosteroid, QVAR (hydrofluoroalkane-beclomethasone extrafine inhalation aerosol), in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:1209-26.
- 39- Harrison LI, Colice GL, Donnell D, Soria I, Dockhorn R. Adrenal effects and pharmacokinetics of CFC-free beclomethasone dipropionate: a 14-day dose-response study. *J Pharm Pharmacol* 1999;51:263-9.
- 40- Pedersen S, Warner J, Wahn U, Staab D, Le Bourgeois M, Van Essen-Zandvliet E et al. Growth, systemic safety, and efficacy during 1 year of asthma treatment with different beclomethasone dipropionate formulations: an open-label, randomized comparison of extrafine and conventional aerosols in children. *Pediatrics* 2002;109:1-10.
- 41- Price D, Haughney J, Duerden M, Nicholls C, Moseley C. The cost effectiveness of chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate in the treatment of chronic asthma: a cost model based on a 1-year pragmatic, randomised clinical study. *Pharmacoeconomics* 2002;20:653-64.
- 42- Donohoe H. Preparing patients and health professionals for the transition to chlorofluorocarbon-free inhalers: the British perspective. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:239-42.
- 43- Hartung TK, Allbutt H, Dewar M, Innes JA, Crompton GK. Moving from CFC aerosol to HFA aerosol or dry powder inhalers: What do patients think? *Respiration* 2002;69:314-319.

3 ARTIGOS ORIGINAIS

3.1 Rinite alérgica e asma: prevalência da doença única das vias aéreas

Asthma and allergic rhinitis: prevalence in united airway disease

Resumo

Objetivo: apresentar os resultados do protocolo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) em Belo Horizonte no tocante à associação entre asma e rinite alérgica. **Métodos:** estudo transversal com o questionário escrito ISAAC, auto-aplicado em adolescentes de 13 e 14 anos de escolas municipais de Belo Horizonte. **Resultados:** foram estudados 3.088 adolescentes (47,4% do sexo masculino). A prevalência de sintomas de rinite alérgica foi de 26,1% (IC 95%, 24,6 a 27,7%). A prevalência da associação entre asma e rinite alérgica foi de 8,4%. Entre os adolescentes asmáticos, a prevalência de sintomas de rinite alérgica foi de 46,8% (IC95% 42,60-52,08%) e de sintomas de rinite alérgica grave de 21,6% (IC 95%, 16,8 a 27,1 %). Sexo masculino foi considerado fator de proteção (OR 0,72; IC95%, 0,5-0,9; p=0,01) e eczema atópico fator de risco (OR 2,19; IC 95%, 1,4 a 2,3; p<0,001). **Conclusões:** os resultados confirmaram a associação entre asma e rinite alérgica. A necessidade de fornecimento de medicações profiláticas para rinite alérgica em programas de assistência pública ao asmático ficou evidente.

Palavras-chave: asma. Epidemiologia. Prevalência. Adolescência. Gravidade. Saúde pública.

Introdução

Rinobronquite alérgica e síndrome da doença única das vias aéreas são termos empregados nos últimos anos por autores que começaram a introduzir o conceito de inflamação alérgica contígua das vias aéreas. Uma ação importante para conscientização da abordagem unificada das vias aéreas foi a publicação, pela Organização Mundial de Saúde (OMS), do documento sobre a rinosinusite alérgica e seu impacto na asma, denominado *Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma* (ARIA). Os objetivos do ARIA consistem em atualizar os conhecimentos sobre rinite alérgica, avaliar a magnitude do problema em países em desenvolvimento, destacar o impacto da rinite alérgica na asma, fornecer dados científicos sobre a eficácia de métodos diagnósticos e tratamentos disponíveis e implementar novas linhas de tratamento.¹⁻⁴

Nos últimos anos, a rinite alérgica vem sendo denominada “doença da civilização” e considerada uma das mais prevalentes no homem urbano moderno. A publicação de estudos epidemiológicos determinando elementos que comprovem a coexistência de rinite alérgica e asma e da presença de rinite alérgica como fator de risco para sinusites e até para o desenvolvimento de asma mais grave vem contribuindo para discussões amplas sobre o tema.⁵ Em relação à prevalência da rinite alérgica em asmáticos, registram-se valores entre 30 e 80% e sabe-se que crianças asmáticas e com de rinite alérgica demandam mais visitas a ambulatórios e pronto-socorros do que asmáticos sem rinite alérgica.^{6,7}

Mais recentemente, verificou-se que o controle inadequado da rinite alérgica em pacientes asmáticos pode contribuir para aumento nas exacerbações, dificuldade no controle da doença e aumento de medicações utilizadas para o

controle da asma.⁸ Sazonov Kocevar *et al.*, em estudo do tipo coorte histórica na Noruega, acompanharam 2.961 crianças com passado de internações por asma e encontraram que o risco de readmissões entre os asmáticos com rinite alérgica foi de 1,72 vez mais alto e a rinite alérgica foi preditor do mais alto número de dias de internação/ano entre asmáticos.⁸

Magalhães Simões *et al.* mapearam o achado de células inflamatórias no trato respiratório superior e inferior de 20 pacientes que evoluíram com quadro de asma fatal e 10 controles. Encontraram número significativamente mais elevado de eosinófilos nas vias aéreas dos pacientes que evoluíram com asma fatal quando comparados com os controles ($p < 0,02$). Observaram, também, obliteração do lúmen, descamação epitelial e espessamento da membrana basal tanto das grandes como das pequenas vias aéreas, ressaltando, dessa forma, além da inter-relação das vias aéreas superiores e inferiores, a importância das pequenas vias aéreas na fisiopatologia da doença.⁹

Em recente editorial, Cruz¹⁰ afirma que a abordagem da rinite alérgica e da asma passou por três fases. Inicialmente, a dissociação, em que eram abordadas de forma dissociada, citando Togias,¹¹ que referenciou que o sistema respiratório foi “vítima da fragmentação da medicina em especialidades médicas”. Mais recentemente, a fase de causalidade, em que se acreditava que a rinite alérgica poderia causar a asma. E, nos dias atuais, a consolidação da fase de identidade, em que se acredita tratar de uma enfermidade única, sistêmica, com necessidade de ações integradas para o controle.

Em relação aos gastos com o tratamento da rinite alérgica e da asma, Yawn *et al.* publicaram artigo oportuno onde estimaram o custo anual com o tratamento de pacientes com asma e com asma associada à rinite alérgica. No

grupo etário de zero a 14 anos, o gasto foi de 142 dólares/ano com os acometidos de asma e de 314 dólares/ano com o grupo com asma e rinite alérgica associadas ($p < 0,001$), concluindo que a rinite alérgica gera impacto também na saúde financeira das famílias.¹²

De acordo com Camelo-Nunes; Wandalsen; Solé, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi um marco no estudo da asma em todo o mundo e permitiu verificar que, no Brasil, a prevalência de asma é elevada e atinge níveis de países desenvolvidos.¹³ No que se refere ao módulo rinoconjuntivite, os resultados começaram a ser apresentados por alguns centros.¹⁴⁻¹⁶ O objetivo do presente artigo é apresentar os resultados do ISAAC em Belo Horizonte quanto à prevalência de rinite alérgica e a associação entre rinite alérgica e asma.

Métodos

O estudo foi conduzido como parte de um projeto que avaliou a prevalência e gravidade de sintomas relacionados à asma entre adolescentes de Belo Horizonte, com a utilização do protocolo do estudo ISAAC (ANEXO A).¹⁷

O protocolo do ISAAC definiu que a população estudada deveria ser de no mínimo 3.000 estudantes de 13 e 14 anos selecionados aleatoriamente. A quantidade da amostra foi calculada considerando-se um poder estatístico $\geq 0,80$ e nível de significância $\leq 0,05$ para detectarem-se diferenças tanto na prevalência quanto na gravidade da asma. A idade de 13 e 14 anos foi escolhida por ser uma faixa etária em que a maioria dos adolescentes frequenta a escola, facilitando a

coleta de dados. O protocolo recomenda também a inclusão de, no mínimo, 10 escolas.⁸

Uma vez solicitado pela equipe de pesquisa, a Secretaria Municipal de Educação de Belo Horizonte (SME/BH) forneceu uma lista com a relação de todas as escolas municipais (n=182) e o número de alunos por escola e por série. Foi decidido, respeitando-se as normas do protocolo ISAAC, que o sorteio seria feito por escola e, nas escolas sorteadas, o questionário seria aplicado a todos os alunos cursando a sétima ou a oitava séries e que tivessem 13 ou 14 anos. As escolas com menos de 200 alunos elegíveis foram excluídas. As restantes foram numeradas (1 a 43), sendo sorteadas 14 escolas a partir de uma listagem numérica aleatória gerada no programa Epi Info 6.04. Esse processo de seleção seguiu as normas do protocolo do ISAAC.⁸ Cada escola era visitada no mínimo duas vezes, evitando-se, assim, perdas por absenteísmo escolar dos entrevistados.

O questionário ISAAC é composto de oito questões sobre sintomas relacionados à asma, seis sobre rinite alérgica e seis sobre dermatite atópica. No Brasil, a tradução do questionário, seguindo as orientações do protocolo ISAAC, e a validação foram realizadas por Camelo-Nunes; Wandalsen; Sole.¹³ O relato de sibilância nos últimos 12 meses é considerado o sintoma mais adequado para a estimativa da prevalência de asma. O relato de espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal nos últimos 12 meses refere-se à prevalência de rinite alérgica. A opção pelos últimos 12 meses foi feita para evitar-se viés de memória.¹

Dermatite atópica é uma doença cutânea inflamatória que habitualmente ocorre em pacientes com história familiar ou pessoal positiva de atopia, sendo mais freqüente em lactentes, e sua prevalência e gravidade, em geral, declinam

com a idade.¹⁸ O relato de lesões com coceira (eczema) em locais característicos constituiu o critério para o diagnóstico.¹⁸

O questionário foi preenchido pelos próprios adolescentes em sala de aula, sob supervisão de um dos pesquisadores, que foram especialmente treinados e orientados a evitar explicações que pudessem interferir na resposta dos participantes. A coleta de dados foi realizada entre março e julho de 2002.

Conforme preconizado no protocolo, a entrada e a análise de dados foram feitas utilizando-se o programa Epi Info 6.04, respeitando-se integralmente as respostas obtidas. Foram calculadas as distribuições de freqüências de sintomas e da associação rinite alérgica-asma com os respectivos intervalos de confiança 95% e a associação entre os sintomas de rinite alérgica-asma, sexo e dermatite atópica (teste-qui-quadrado de Yates) e cálculo da *odds ratio* (OR).

O projeto de pesquisa (APÊNDICE A) e o termo de consentimento livre e esclarecido (APÊNDICE B) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFMG (ANEXO B).

Resultados

Dos 3.262 estudantes incluídos no estudo, 3.088 completaram o questionário (taxa de resposta, 94,7%), sendo 47,4% do sexo masculino, 47,2% com 13 anos e 52,8% com 14 anos. A prevalência dos sintomas relacionados à rinite alérgica é apresentada na Tab. 3.1.1.

TABELA 3.1.1. Prevalência dos sintomas relacionados à rinite alérgica

Sintoma	n*	%	IC 95%
Alguma vez na vida, você teve problema com espirros ou coriza (corrimento nasal) quando não estava resfriado ou gripado?	1199	38,8	37,1 - 40,6
Nos últimos 12 meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?	807	26,1	24,6 - 27,7
Nos últimos 12 meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?	447	14,5	13,3 - 15,8
Nos últimos 12 meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?			
Nada	637	20,6	19,2 - 22,1
Um pouco	468	15,2	13,9 - 16,5
Moderado	67	2,2	1,7 - 2,8
Muito	25	0,8	0,5 - 1,2
Alguma vez na vida, você teve rinite alérgica?	754	24,4	22,9 - 26,0

A prevalência atual de rinite alérgica na população geral é avaliada pela segunda pergunta, 26,1% (IC 95%, 24,6-27,7). Dos 807 pacientes com rinite alérgica, 10,7% (IC95% 8,66-12,92) relatavam sintomas de mais gravidade, ou seja, que incomodavam de moderado a muito.

Entre os adolescentes com asma, a prevalência de rinite alérgica foi de 46,8% (IC95% 42,60-52,08%). A prevalência de rinite alérgica grave nos asmáticos foi de 21,6% (IC95% 16,89-27,12%).

Tabela 3.1.2. Fatores associados à doença única das vias aéreas

		Associação rinite alérgica-asma		OR (IC95%)	p
		sim	não		
Sexo	masculino	103	1362	2,19 (1,46-3,27)	<0,001
	feminino	155	1468		
Dermatite atópica	sim	56	226	0,72 (0,55-0,94)	0,01
	não	71	627		

A prevalência da associação rinite alérgica-asma na população geral foi 8,4% (IC95% 8,09-10,25). Sexo masculino foi fator de proteção para a associação (OR 0,72, IC 95% 0,55-0,94, $p=0,01$) e dermatite atópica fator de risco (OR 2,19, IC 95% 1,46-3,27, $p<0,001$).

Discussão

No Brasil, dois estudos relataram os resultados do ISAAC referentes à prevalência de rinite alérgica. O primeiro, conduzido em Pelotas-RS, encontrou prevalência de 25,5% de rinite alérgica.¹⁹ No outro, em Curitiba, verificou-se aumento da prevalência de 28,8% em 1995 para 39,2% em 2001.¹⁴ Mudanças no estilo de vida da população foram uma das hipóteses explicativas, mas a razão desse aumento ainda não está clara e novos estudos necessitam ser realizados.¹⁴ No tocante à prevalência de rinoconjuntivite alérgica, o estudo de Curitiba encontrou 17,2% em 2001, novamente com aumento em relação aos dados de 1995, mas dessa vez com valores mais próximos dos encontrados no presente estudo (14,5%).¹³ Mesmo quando comparado com estudos internacionais utilizando outra metodologia, os resultados foram semelhantes; por exemplo, em

coorte histórica na Noruega, a prevalência de rinite alérgica foi de 25,6% em meninos e de 26% em meninas, valores muito próximos dos encontrados em Belo Horizonte (26,1%).⁸

A prevalência de rinite alérgica entre os asmáticos foi de 46,8% e, em estudo realizado em São Paulo, que objetivava avaliar se rinite alérgica isolada ou associada a eczema atópico é fator de risco para asma grave em crianças, o percentual foi de 47,1%. Nesse mesmo estudo em pré-escolares (seis e sete anos), a prevalência de rinite alérgica entre os asmáticos foi de 42%.¹⁴

Associação significativa entre asma e rinite alérgica foi relatada por outros autores, sendo que Chatkin; Menezes,¹⁹ Camelo-Nunes; Wandalsen; Solé¹³ e Riedi *et al.*¹⁴ encontraram valores semelhantes de OR, respectivamente, 2,6 (IC95% 1,5-4,4); 1,6 (IC95% 1,2-2,0); 1,5 (IC95% 1,1-1,9). Apesar disso, não se pode inferir sobre causalidade e consequência, pois se trata de estudos do tipo transversal. Com o objetivo de avaliar se a rinite alérgica de fato era fator de risco de desenvolvimento de asma em adultos, o grupo de Tucson, liderado por Guerra *et al.*,²⁰ em estudo de coorte longitudinal, verificou risco relativo (RR) de 2,59 (IC95% 1,54-4,34). Outros autores têm demonstrado que a rinite alérgica confere significativo risco para o controle da asma.²⁰⁻²²

O grupo de Tucson²⁰ observou que tanto a duração dos sintomas de rinite alérgica como sua gravidade aumentaram o risco de asma (OR 3,81; IC95% 2,50-5,79). Huse *et al.* concluíram que rinite alérgica mais grave resulta em pior prognóstico de asma.²³⁻²⁶ Numa perspectiva semelhante, um desses estudos constatou que a gravidade da rinite alérgica teve correlação significativa com asma e estabeleceu-se uma relação dose-resposta entre disfunção nasal e sintomas nas vias aéreas inferiores.²³ Togias, em artigo de revisão sobre a

integração do sistema respiratório, elaborou interessante modelo ilustrativo explicitando o achado de que uma rinite alérgica mais grave leva a dificuldades no tratamento da asma.¹¹ Estudos recentes que demonstraram que o tratamento da rinite alérgica levava a mudança nas taxas de hospitalização ou visitas a emergências em pacientes com asma e rinite alérgica registraram que o uso de corticóide intranasal representava fator de proteção, sugerindo a possibilidade de internação (OR 0,75; IC95% 0,62- 0,91).^{27,28}

Mais do que procurar uma relação de causa e efeito, o conceito atual de doença única das vias aéreas encontra melhor representatividade na avaliação da prevalência da associação rinite alérgica-asma, além da elevada prevalência de rinite alérgica entre os asmáticos. O presente estudo vem mostrar a relevância desse problema de saúde na faixa etária pediátrica, corroborando as recomendações da OMS para as abordagens diagnósticas, terapêuticas e profiláticas simultâneas e integradas das vias aéreas. É importante observar que 3% apresentavam rinite alérgica mais grave, representada pelos adolescentes que responderam que os sintomas nasais incomodavam de moderado a muito, provavelmente necessitando de medicamentos profiláticos. Residem em Belo Horizonte aproximadamente 200.000 adolescentes entre 10 e 14 anos⁴ (DATASUS – Ministério da Saúde do Brasil. Endereço eletrônico: <http://www.datasus.gov.br>), o que corresponderia a 16.800 pessoas com a associação asma-rinite alérgica e em torno de 6.000 com necessidade de profilaxia para rinite alérgica. Em âmbito nacional, a realidade não seria muito diferente, visto que as prevalências encontradas em outras capitais não são menores do que as de Belo Horizonte. O presente trabalho vem reforçar a necessidade de um programa nacional de assistência à saúde de adolescentes

asmáticos com rinite alérgica, visando à redução da necessidade de consultas, internações e suas implicações psicológicas, sociais e econômicas.

Referências

- 1- Koh YY, Kim CK. The development of asthma in patients with allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:159-64.
- 2- ARIA Workshop Report Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:147-334.
- 3- Kapsali T, Horowitz E, Miemer F, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S138.
- 4- Nayak AS. The asthma and allergic rhinitis link. *Allergy Asthma Proc* 2003;24:395-402.
- 5- Passalacqua G, Ciprandi G, Canônica WC. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1;7-13.
- 6- Holgate ST, Broide D. New targets for allergic rhinitis – A disease of civilization. *Nature Reviews* 2003;2:1-12.
- 7- Lozano P, Fischman P, Vonkorff M, Hecht J. Health care utilization and cost among children with asthma who were enrolled in health maintenance organization. *Pediatrics* 1997;99:757-764.
- 8- Sazonov Kocevar V, Thomas III J, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD *et al.* Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005;60:338-342.
- 9- Magalhães Simões S, Santos MA, Oliveira MS, Fontes ES, Fernezlian S, Garippo L. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:602-611.
- 10- Cruz AA. The “united airways” require an holistic approach to management. *Allergy* 2005;60:871-874.
- 11- Togias A. Rhinitis and asthma:evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-1183.
- 12- Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: Frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-9.

- 13- Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Solé D. Asma em escolares brasileiros: problema de saúde pública. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:472.
- 14- Riedi CA, Rosário NA, Ribas LFO, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M. *et al.* Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005;15:183-188.
- 15- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-125.
- 16- Ferrari FP, Rosário Filho NA, Ribas LFO, Calfe LG. Prevalência de asma em escolares de Curitiba – projeto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:411-6.
- 17- Alvim CG. Asma na adolescência : Prevalência, gravidade e associação com transtornos emocionais e comportamentais.(Tese de Doutorado). Belo Horizonte, Minas Gerais: Universidade Federal de Minas Gerais;2005.
- 18- Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK, Sole D. Prevalência de eczema atópico e sintomas relacionados entre estudantes. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:60-4.
- 19- Chatkin MN, Menezes AMB. Prevalência e fatores de risco para asma em escolares de uma coorte no sul do Brasil. *J Pediatr (Rio J)* 2005;81:411-16.
- 20- Guerra S, Sherril DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis is an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:419-425.
- 21- Leynaert B, Bousquet J, Nekirch, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-304.
- 22- Corren J. The rhinitis-asthma link revisited *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;94:311-12.
- 23- Huse Dm, Hartz SE, Russel MW, Piercey G, Weiss S. Allergic rhinitis may worsen asthma symptoms in children; the international asthma outcomes registry. *Eur Respir J* 1996;9:351S.
- 24- Huse DM, Hartz SE, Klaus DH, Piercy GE, Richener R, Weiss ST. Does allergic rhinitis exacerbate asthma symptoms in adults / The asthma outcomes registry. *Eur Respir J* 1996;9:351S.
- 25- Huse D, Russel M, Miller J, Weiss S, Hartz S. Asthma treatment costs are increased in children with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998;12:50S.
- 26- Huse D, Russel M, Kuriyama N, Weiss S, Hartz S. Asthma treatment costs are increased in patients with sinusitis. *Eur Respir J* 1998;12(Supl 29);49S.

- 27- Crystal-Peters J, Nelusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: The risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
- 28- Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL, Hennessy S *et al.* Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-9.

3.2 Rinite alérgica e asma: síndrome associada, tratamento unificado

Allergic rhinitis and asthma: combined syndrome, unified treatment

Resumo

Objetivo: verificar a eficácia da fluticasona administrada através de inalação nasal para tratamento simultâneo de asma e rinite alérgica. **Metodologia:** foram randomizados 60 pacientes com asma e rinite alérgica, com idade entre seis e 19 anos incompletos. Durante 10 semanas, a metade recebeu fluticasona-HFA inalada exclusivamente pelo nariz (boca fechada) utilizando um espaçador de grande volume (650ml) conectado à máscara facial (Flumax®, Flumax Medical Equipments, Belo Horizonte, Brazil). O grupo de comparação, composto de 30 pacientes restantes, recebeu solução salina para alívio dos sintomas de rinite alérgica e inalação oral de fluticasona-HFA conectada à peça bucal do mesmo espaçador. A cada duas semanas o escore clínico de rinite alérgica, pico de fluxo inspiratório nasal (PFIN), espirometria e pico de fluxo expiratório foram avaliados por observadores independentes. **Resultados:** houve melhora significativa nos escores clínicos de rinite alérgica e nos valores do PIF ($p=0,0004$; $p=0,01$). Não houve diferença estatisticamente significativa nos valores do pico do fluxo expiratório e VEF_1 à admissão e ao final do tratamento ($p>0,10$). **Conclusões:** os resultados sugeriram que a via alternativa de inalação pode ser recomendada para tratamento simultâneo de asma e rinite alérgica. Outras vantagens são alta adesão, baixo custo e poucos efeitos colaterais.

Palavras-chave: inalação nasal. Asma. Rinite alérgica.

Introdução

Os corticóides tópicos administrados por inalação oral e/ou nasal são amplamente aceitos como medicação de primeira linha para o tratamento de asma e rinite alérgica, afecções decorrentes de um processo inflamatório das vias aéreas.^{1,2} Nos últimos anos, tem sido fortalecido o conceito da unicidade das vias aéreas, pelo qual asma e rinite alérgica são consideradas apenas expressões diferentes do processo inflamatório global do trato respiratório.¹⁻⁷ Ambas teriam o mesmo perfil de resposta inflamatória, porém com acometimento mais ou menos pronunciado nas mucosas brônquica e nasal, conforme o quadro clínico predominante.⁸ Apesar desses conceitos, os dois principais consensos internacionais, GINA (*Global Initiative for Asthma*) e ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), propõem abordagem terapêutica integrada, porém dual, para essas afecções.

Três estudos, os quais foram realizados pelo mesmo grupo de pesquisadores, investigaram o tratamento simultâneo de asma e rinite alérgica.⁹⁻¹¹ Em um deles, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo, cruzado, administrou-se a crianças com asma e rinite alérgica budesonida em aerossol dosimetrado oral, por inalação nasal, através da adaptação a um espaçador de grande volume, de um dispositivo cônico especialmente construído para o estudo. Houve melhora nos escores clínicos de rinite alérgica e asma, bem como aumento significativo no pico do fluxo inspiratório nasal e no pico do fluxo expiratório, no período de tratamento.¹⁰

Em estudo realizado no Brasil, Camargos; Rodrigues; Lasmar realizaram ensaio clínico, randomizado em 78 crianças com asma e rinite alérgica para avaliar a eficácia da administração exclusivamente nasal de beclometasona - CFC

em *spray*, comparando-a com a administração convencional de beclometasona usada para tratamento de asma e da mesma droga sob a forma de *spray* aquoso para tratamento de rinite alérgica. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos no controle da asma, baseando-se em provas de função pulmonar e da rinite alérgica por meio de escore clínico e pico do fluxo inspiratório nasal (PFIN). Concluiu-se que a administração exclusivamente nasal de beclometasona - CFC controla os sintomas de rinite alérgica e asma.¹²

O espaçador valvulado acoplado à máscara facial é um dispositivo universalmente indicado para a administração de corticóide inalatório, especialmente em crianças menores de quatro anos.²

Dessa forma, este trabalho teve como objetivo avaliar a eficácia da administração exclusivamente nasal fluticasona *spray* para tratamento de asma e rinite alérgica em um grupo comparativo, utilizando-se a mesma droga com espaçador e peça bucal e droga desprovida de atividade antiinflamatória - solução fisiológica nasal sob forma *spray* - para alívio dos sintomas de rinite alérgica.

A mais alta taxa de adesão, menos custo e doses menores necessárias para o tratamento seriam algumas das potenciais vantagens desse tratamento.

Pacientes e métodos

Delineamento, local e período do estudo

Trata-se de um ensaio clínico controlado e randomizado, realizado entre julho de 2005 e março de 2006 no Ambulatório de Pneumologia Pediátrica do Posto de Atendimento Médico Campos Sales, pertencente à Prefeitura de Belo Horizonte.

Definição de rinite alérgica persistente

Presença de prurido nasal, prurido de orofaringe, prurido ocular, rinorréia serosa ou seromucosa, espirros e obstrução nasal, isoladamente ou associados, por mais de quatro dias na semana e por mais de quatro semanas no ano.¹

- **Classificação da gravidade da rinite alérgica**

Na avaliação da gravidade da rinite alérgica, à admissão e a cada visita durante o período de acompanhamento, utilizou-se o escore clínico adaptado de outros pesquisadores,¹³ cuja pontuação variou de zero a 18. Cada sinal ou sintoma usualmente empregado no diagnóstico clínico de rinite alérgica (prurido nasal, prurido de orofaringe, prurido ocular, obstrução nasal, rinorréia e espirros) recebeu de zero a três pontos, de acordo com a intensidade. Assim, a nota zero refletiu a ausência do sintoma; a nota 1 designou o sintoma como pouco definido, bem tolerado, não atrapalhando o sono ou as atividades diárias; a nota 2 indicou

sintoma bem definido, incomodativo, interferindo em atividades que exigissem mais concentração, mas não interferindo na rotina do paciente; finalmente, a nota 3 significou sintoma de grande intensidade, muito incomodativo para o paciente e seus familiares, difícil de ser tolerado, comprometendo o sono e/ou as atividades diárias. A soma referente a cada uma das alterações permitiu a obtenção do escore e a caracterização da intensidade da rinite alérgica como leve, moderada e grave se ela totalizou 1 a 6, 7 a 12 e 13 a 18 pontos, respectivamente.

Definição e classificação da asma persistente

O diagnóstico funcional de asma foi firmado pelo diagnóstico funcional com resposta aos β_2 – agonistas acima de 12% ou 200ml² – e história de crises de sibilância com resposta ao uso de broncodilatadores e/ou corticóides sistêmicos. Quanto à intensidade do acometimento, utilizaram-se os critérios propostos pela GINA² para classificá-la como persistente leve, moderada ou grave na admissão. E para acompanhamento clínico adotou-se escore clínico desenvolvido por Rosier *et al.*, que varia de dois a 19 pontos.¹⁴

- **Diagnóstico de atopia**

A condição alérgica dos pacientes admitidos no estudo foi documentada pela positividade do teste cutâneo a pelo menos um dos 10 alérgenos testados com a técnica de punctura. Como critério de positividade, considerou-se a presença de pápula de diâmetro maior ou igual 3mm, comparada ao controle negativo.¹⁵ Foram testados os seguintes alérgenos: *Dermatophagoides farinae*,

Dermatophagoides pteronyssinus, *Blomia tropicalis*, *Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*, *Canis familiaris*, *Felis domesticus* e *Periplaneta americana*. Foram empregados os extratos alergênicos produzidos pela *International Pharmaceutical Immunology* (IPI-ASAC, Madri, Espanha).

Critérios de inclusão e exclusão

Participaram do estudo crianças e adolescentes com idade compreendida entre seis e 18 anos e 11 meses, com teste cutâneo positivo a pelo menos um dos alérgenos citados, com quadro clínico franco de rinite alérgica, sem qualquer tratamento há pelo menos 30 dias e com diagnóstico de asma persistente moderada ou grave e rinite alérgica.

Foram excluídos os que nas quatro semanas anteriores relataram uso de corticóide sistêmico, corticoterapia inalatória ou tópica nasal, assim como vasoconstritores tópicos nasais e/ou cromoglicato dissódico nasal e/ou anti-histamínicos de primeira ou segunda geração nas duas semanas anteriores; antileucotrienos nas últimas oito semanas; e dessensibilização específica nos últimos três meses. Foram excluídos também os pacientes com hipertrofia moderada a grave das adenóides diagnosticada pelo otorrinolaringologista ou pela radiografia do *cavum*, em que se constatava diminuição maior que um terço da coluna aérea correspondente à nasofaringe. Foram excluídos, ainda, pacientes com sinusite bacteriana diagnosticada clinicamente pela presença de secreção nasal purulenta, gotejamento pós-nasal, dor à percussão facial associados ou não à cefaléia e febre. Desvio de septo nasal, pólipos nasais, infecção das vias aéreas

superiores em atividade à admissão, doenças subjacentes de qualquer natureza também se constituíram em critério de exclusão, bem como VEF₁ ou relação VEF₁/ CVF (capacidade vital forçada) menor que 40% do valor previsto.

Avaliação clínica e funcional

O estudo teve duração de 10 semanas, durante as quais os pacientes foram avaliados clínica e funcionalmente de duas em duas semanas. A cada visita, fez-se a avaliação clínica da rinite alérgica e da asma através do escore, investigando-se a ocorrência de crise, uso de β_2 -agonistas ou corticóide sistêmico, visitas a serviço de urgência ou hospitalização e a ocorrência e intensidade de sintomas noturnos por pesquisador que desconhecia o grupo de tratamento dos pacientes.

Para a avaliação funcional, à admissão e a cada uma das cinco vistas posteriores, mediu-se o pico do fluxo expiratório (PFE) - (*Mini-Wright peak expiratory flow meter*, Clement Clarke, Harlow, Inglaterra)² e, em seguida, o pico do fluxo inspiratório nasal (PFI) - (*In-check-inspiratory flow meter*, Clement Clarke, Harlow, Inglaterra).^{16,17} A medida do PFE foi realizada com o paciente de pé. Após o mínimo de três aferições, escolheu-se o melhor valor. Antes da aferição do PFI, o paciente realizava a higiene nasal habitual, assoando levemente para eliminar a secreção nasal. Adaptava-se cuidadosamente a máscara facial, sendo o paciente instruído a fazer uma forte inspiração nasal com a boca fechada e, a partir do volume residual, atingir a capacidade pulmonar total. Foram realizadas no mínimo três aferições, sendo considerado para análise o maior valor. Todas as medidas foram obtidas com o paciente de pé.

Avaliação funcional utilizando espirometria, seguindo os critérios da *American Thoracic Society*,¹⁸ foi realizada em todas as consultas. Empregou-se o espirômetro SBG-SDI Diagnostics (Easton, USA) e as equações de Polgar e Knudson para os valores de referência.

- **Esquemas terapêuticos e via de administração do corticóide tópico**

Na distribuição aleatória, utilizou-se o programa epi-info versão 6.04 e foi elaborada uma tabela de números aleatórios de um a 60 (APÊNDICE C), sendo alocados os pacientes em dois grupos para receberem o tratamento de asma e rinite alérgica:

- Grupo experimental identificado como fluticasona máscara facial (FMF) recebeu tratamento alternativo constituído por fluticasona *spray* para inalação oral (Flixotide^R *spray*, GSK, 50 µg/dose), na dose de 200µg/dia para menores de 11 anos duas vezes ao dia e na dose de 300µg/dia para maiores de 11 anos. Diferentemente das recomendações usuais para a faixa etária estudada, foi administrada exclusivamente através da inalação nasal, mantendo-se a boca fechada e utilizando-se espaçador valvulado piriforme de 650ml de volume (Flumax^R) acoplado à máscara facial (APÊNDICE D).²⁰⁻²⁶
- Grupo de comparação identificado como fluticasona peça-bucal (FPB) recebeu o tratamento convencional para asma, ou seja, fluticasona *spray* para inalação oral (Flixotide^R *spray*, GSK, 50µg/dose) na mesma dose utilizada no grupo experimental. Para tratamento paliativo da rinite alérgica, utilizou-se droga sem princípio antiinflamatório, que foi um soro fisiológico nasal sob a forma *spray* (Salsep^R, Libbs Farmacêutica).

Na oitava semana, iniciou-se o período de *washout* para o tratamento da rinite alérgica, com suspensão de inalação nasal de fluticasona no grupo FMF e do Salsep® no grupo FPB. A partir daí, ambos os grupos tiveram a asma tratada com inalação oral.

A prescrição e a avaliação da qualidade da técnica de inalação pela via oral ou nasal foram realizadas por um observador independente, ao passo que o controle clínico funcional foi realizado por outro observador.

A nenhum dos pacientes foi prescrita qualquer recomendação específica sobre controle ambiental.

- **Avaliação dos efeitos adversos da inalação nasal de fluticasona**

A cada retorno, em todos os pacientes, investigou-se a presença de sensação de ressecamento nasal, epistaxe, crostas, candidíase nasal ou de orofaringe, úlceras ou perfuração do septo nasal.

- **Avaliação da adesão**

A pesagem sistemática e regular dos inaladores dose-medida foi feita a cada visita em balança analítica, como medida objetiva de avaliação da adesão em todas as consultas.²⁷

Aspectos estatísticos

O tamanho amostral foi calculado por meio do programa Epi-Info versão 6, baseando-se em estudo anterior em que se avaliou a eficácia da inalação exclusivamente nasal de beclometasona em relação a tratamento simultâneo para asma e rinite alérgica,¹² no qual a variância global (*pooled*) do escore de rinite alérgica foi 10,1 e a diferença média entre os tratamentos de 3,1. Admitindo-se um erro beta de 10% e um erro alfa de 5%, chegou-se a um tamanho amostral de 50 pacientes (25 em cada grupo). Estimando-se as perdas em 20%, o total de pacientes elevou-se a 60 (30 em cada grupo).

Na análise estatística, empregaram-se os cálculos de distribuição de freqüência, do teste t de Student, do qui-quadrado, do teste exato de Fisher e do intervalo de confiança 95% para a diferença de médias e proporções.

Para analisar-se a evolução das diferenças clínica e funcional da admissão até a 10^a semana entre os dois grupos, foi realizada análise de sobrevida por meio do método de Kaplan-Meier. As curvas representativas de cada grupo foram comparadas pelo *log-rank*.

Aspectos éticos

O protocolo e o termo de consentimento livre e esclarecido foram aprovados pela Instituição à qual os pacientes se achavam vinculados - PAM Campos Sales e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais.

Resultados

- **Características descritivas, clínicas e funcionais dos pacientes**

Foram randomizados 60 pacientes. Dois foram excluídos durante o acompanhamento por adesão incompleta e foram retirados da análise. A Tab. 3.2.1 apresenta as características demográficas desses pacientes.

Tabela 3.2.1. Características demográficas dos pacientes à admissão

Variáveis	Grupo FMF (n = 30)		Grupo FPB (n=28)		p
	n	%	n	%	
Sexo					0,84
Masculino	20	66,7	17	60,7	
Feminino	10	33,3	11	39,3	
Faixa etária					0,62
≤ 11 anos	19	63,3	18	64,3	
> 11 anos	11	36,7	10	35,7	
Cor					0,62
Leucodermo	22	77,3	23	82,1	
Faio/melanodermo	8	26,7	5	17,9	
História familiar de atopia					0,91
Positiva	26	86,7	23	76,7	
Negativa	4	13,3	5	23,3	
Teste cutâneo positivo					0,50
+ de um alérgeno	29	96,7	27	96,4	
1 alérgeno	1	3,3	1	3,6	
Tabagismo passivo					0,89
Não	24	80	23	76,7	
Sim	6	20	5	23,3	

Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto às características demográficas à admissão. Ademais, nenhuma diferença estatística foi observada para idade ($p=0,80$) e estatura ($p=0,79$). A média da

idade foi de 12,54 anos (desvio-padrão - DP 3,15) para o grupo FMF e de 12,79 anos (DP 3,55) para o grupo FPB e a estatura de 149,25cm (DP 16,71) para o grupo FMF e de 149,96cm (DP 15,95) para o grupo FPB ($p=0,79$).

A Tab. 3.2.2 apresenta as características funcionais dos pacientes à admissão. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Tabela 3.2.2. Características clínico-funcionais dos pacientes à admissão

Variável	Grupo FMF		Grupo FPB		p
	n	%	n	%	
Pico do fluxo expiratório - PFE					0,44
≥ 80%	4	13,3	2	7,1%	
60- 79%	14	46,7	12	42,9	
40-59%	12	40%	14	50%	
Volume expiratório forçado no 1 ^o segundo					0,44
60-80%	26	86,7	26	92,9	
40-59%	4	13,3	2	7,1	
Gravidade da rinite alérgica					0,22
Moderada	18	60	21	75	
Grave	12	40	7	25	
Gravidade da asma					0,44
Persistente moderada	26	86,7	26	92,9	
Persistente grave	4	13,3	2	7,1	

A média dos valores de PFIN foi de 67,33 L/min (DP 17,69) para o grupo FMF e de 67,14 L/min (DP 25,79) para o grupo FPB ($p=0,31$). Ademais, para cálculo do p na variável PFE, os pacientes com valores de VEF_1 acima de 80% do valor previsto foram somados à categoria inferior.

- **Acompanhamento dos pacientes**

O acompanhamento incluiu os 58 pacientes que completaram todas as etapas do protocolo do estudo. Escore clínico de rinite alérgica e PFIN à admissão e durante as 10 semanas de acompanhamento são apresentados na Tab. 3.2.3 e nos Graf. 3.2.1 e 3.2.2. Não houve diferença entre os grupos quanto aos escores à admissão. Entretanto, essa diferença ocorreu no escore de rinite alérgica descrito por Rosier *et al.* a partir da semana dois até semana oito quanto ao PFIN.

Tabela 3.2.3. Características clínicas e funcionais relacionadas à rinite alérgica

Rinite alérgica	Grupo FMF		Grupo FPB		p
	Média	DP	Média	DP	
Escore à admissão	11,20	1,99	10,53	1,91	0,26
Semana 2	3,40	3,26	8,92	2,85	p<0,01
Semana 4	3,06	2,33	8,96	3,14	p<0,01
Semana 6	3,43	2,82	8,35	3,20	p<0,01
Semana 8	3,00	2,43	8,46	3,26	p<0,01
Semana 10	10,00	2,66	9,39	2,68	0,26
PFIN à admissão	67,33	17,60	67,14	25,79	0,35
Semana 2	88,00	32,94	71,78	25,68	0,05
Semana 4	101,00	33,87	72,85	26,64	p<0,01
Semana 6	99,33	34,63	75,00	33,05	p<0,01
Semana 8	102,00	35,66	76,42	34,98	p<0,01
Semana 10	86,00	29,31	75,35	31,67	0,11

A média do escore à admissão não foi estatisticamente significativa e os pacientes tinham de três a cinco sintomas de uma lista de seis, com cada um

variando de dois a três de gravidade. O escore médio dos pacientes evidenciou que eles tinham rinite alérgica persistente moderada.

Ao longo do acompanhamento, houve diferença estatisticamente significativa da semana dois à oitava nos valores do escore de rinite alérgica.

Após o período de *washout*, a média do grupo FMF aumentou de 3,00 pontos na semana oito para 10,00 na semana 10, enquanto que no grupo-controle houve aumento de 8,46 para 9,39.

Em relação às medidas do pico do fluxo inspiratório nasal, a média foi sempre superior no grupo FMF, sendo estatisticamente significativa a partir da semana quatro até a semana oito.

O Graf. 3.2.1 apresenta a evolução do escore clínico de rinite alérgica ao longo das semanas.

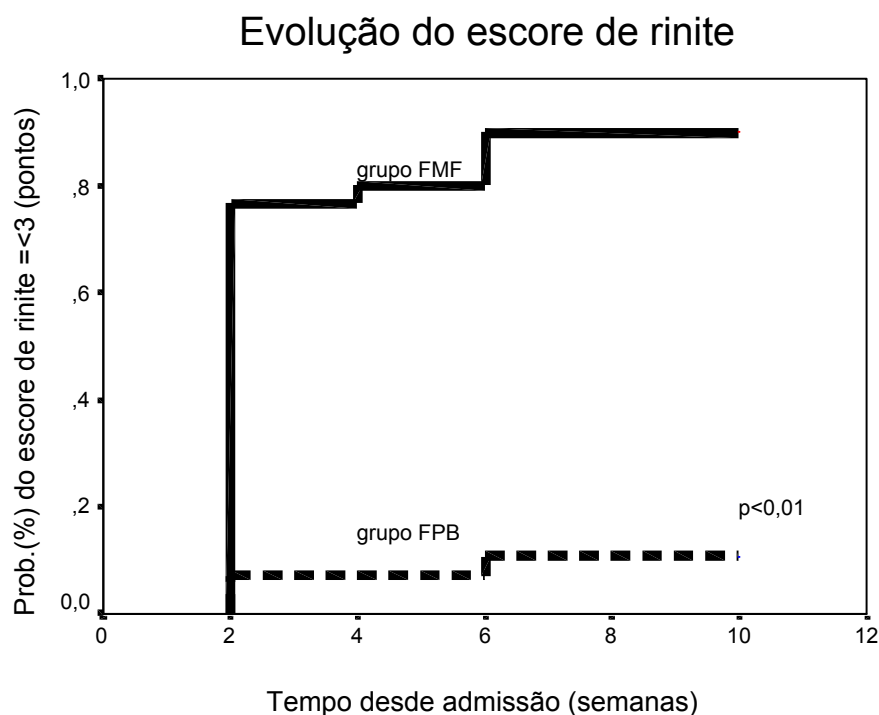


Gráfico 3.2.1. Evolução do escore clínico de rinite alérgica.

Observou-se no Graf. 3.2.1 que a ocorrência do evento escore para rinite alérgica ≤ 4 ocorre de maneira diferente nos grupos FMF e FPB ($p < 0,01$). Com duas semanas de acompanhamento, cerca de 20% dos pacientes do grupo FMF e 95% do grupo FPB não tinham apresentado o evento. Notou-se, ainda, que na última semana de acompanhamento (semana 10), cerca de 90% dos pacientes do grupo FMF e 10% dos pacientes do grupo FPB tinham apresentado o evento.

O Graf. 3.2.2 apresenta a evolução PFIN ao longo das semanas.

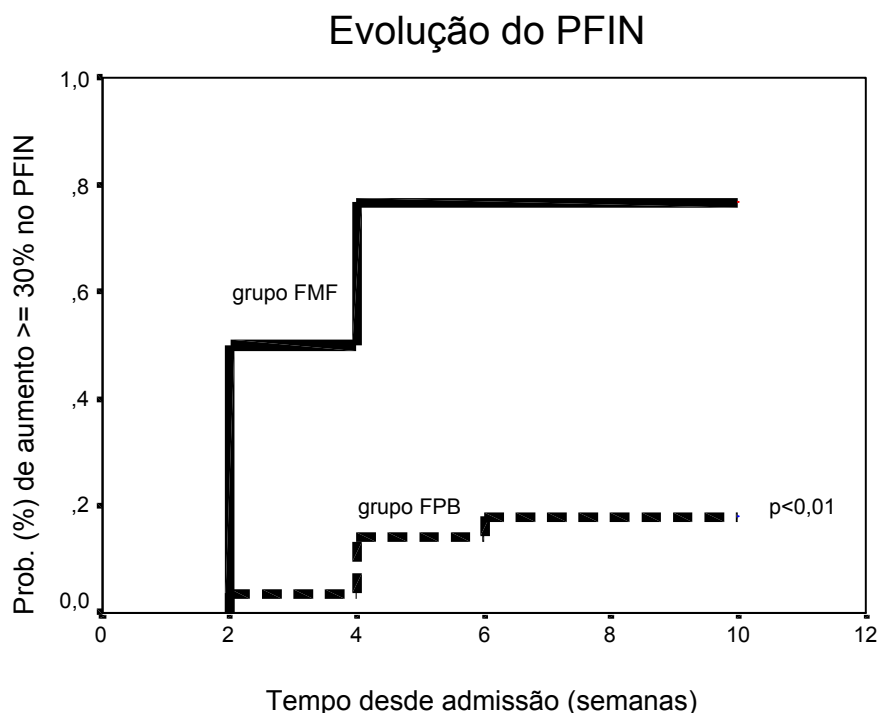


Gráfico 3.2.2. Evolução do PFIN.

No Graf. 3.2.2, a ocorrência do evento PFIN para rinite alérgica $\geq 30\%$ à admissão ocorreu de maneira diferente nos grupos FMF e FPB ($p = 0,01$). Com duas semanas de acompanhamento, cerca de 50% dos pacientes do grupo FMF e menos de 5% do grupo FPB não tinham apresentado o evento. Observou-se, ainda, que na última semana de acompanhamento (semana 10) mais de 70% dos

pacientes do grupo FMF e cerca de 20% dos pacientes do grupo FPB tinham apresentado o evento.

A Tab. 3.2.4 contém as características clínicas e funcionais relacionadas à asma.

Tabela 3.2.4. Características clínicas e funcionais relacionadas à asma

Variável – Asma	Grupo FMF		Grupo FPB		p
	Média	DP	Média	DP	
Escore à admissão	8,20	3,35	7,21	2,87	0,23
Semana 2	3,10	2,07	3,00	3,00	0,53
Semana 4	3,10	2,04	2,78	2,78	0,23
Semana 6	2,70	1,82	2,28	1,27	0,22
Semana 8	2,53	1,40	2,14	1,04	0,16
Semana 10	2,60	1,77	2,14	1,04	0,26
PFE à admissão	62,13	16,04	59,28	16,47	0,49
Semana 2	74,73	18,30	67,32	12,59	0,10
Semana 4	79,50	18,11	73,53	10,59	0,12
Semana 6	79,90	12,55	75,42	12,91	0,21
Semana 8	84,23	15,49	76,39	13,47	0,13
Semana 10	83,30	17,09	79,21	12,09	0,58
VEF ₁ à admissão	69,41	6,67	71,52	6,47	0,17
Semana 2	74,59	9,33	77,96	8,14	0,06
Semana 4	76,20	8,08	78,57	7,10	0,11
Semana 6	78,60	9,02	78,85	7,32	0,50
Semana 8	80,32	6,94	80,23	7,32	0,55
Semana 10	80,47	7,95	81,67	6,14	0,59

Não se observou diferença estatisticamente significativa quanto aos valores do escore clínico de asma e os valores de PFE e VEF₁ nos dois grupos à admissão ($p > 0,05$).

Houve melhora do escore de asma entre os grupos. A média de admissão do grupo FMF passou de 8,20 para 2,60 e no grupo FPB de 7,21 para 2,14.

A melhora dos valores percentuais de *peak expiratory flow* (PEF) e especialmente de VEF₁ ocorreu paulatinamente, semana a semana, com normalização funcional a partir da semana oito em ambos os grupos.

Sete pacientes do grupo FMF e cinco do grupo FPB, apesar da melhora clínica, não normalizaram a função pulmonar ao final da 10^a semana de acompanhamento.

O Graf. 3.2.3 apresenta a evolução do escore de asma, o Graf. 3.2.4 a evolução do PEF e o Graf. 3.2.5 a evolução do VEF₁ ao longo das semanas.

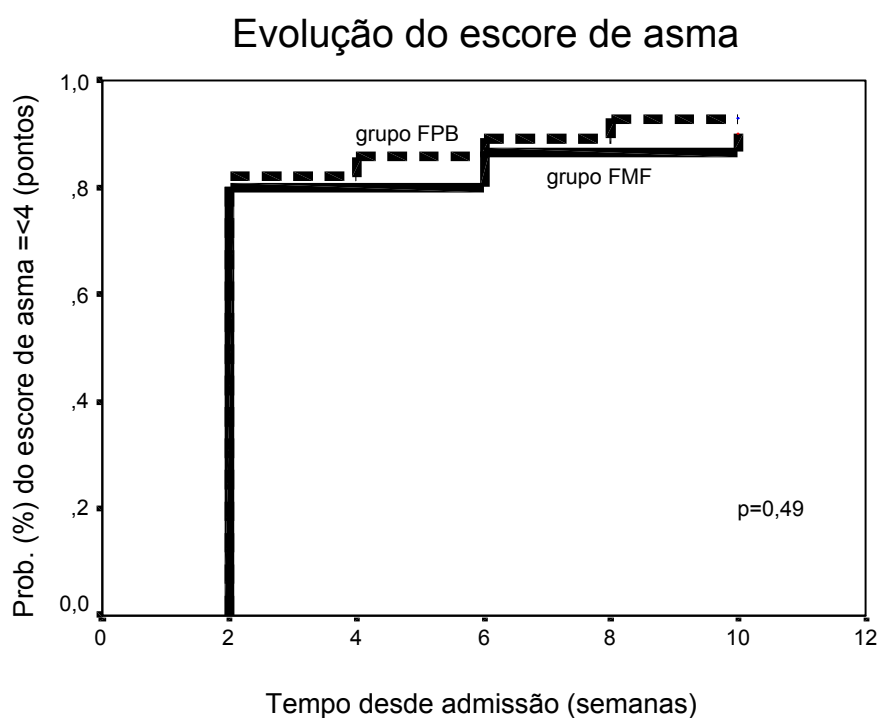


Gráfico 3.2.3. Evolução do escore de asma.

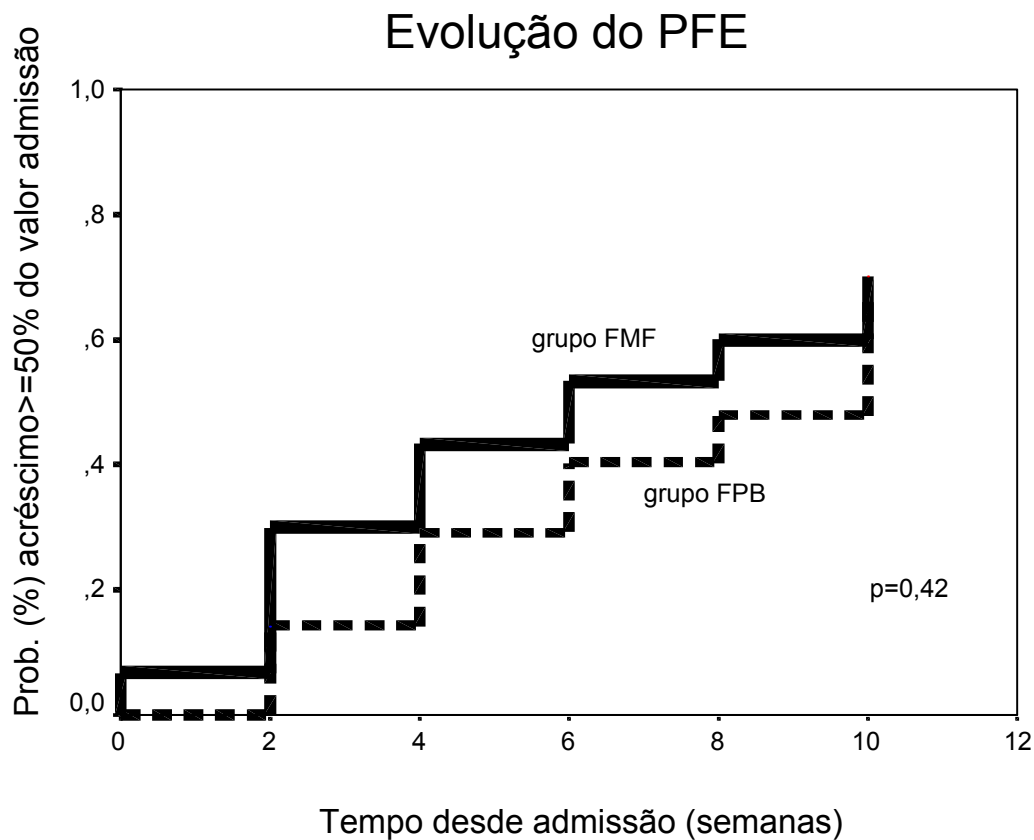
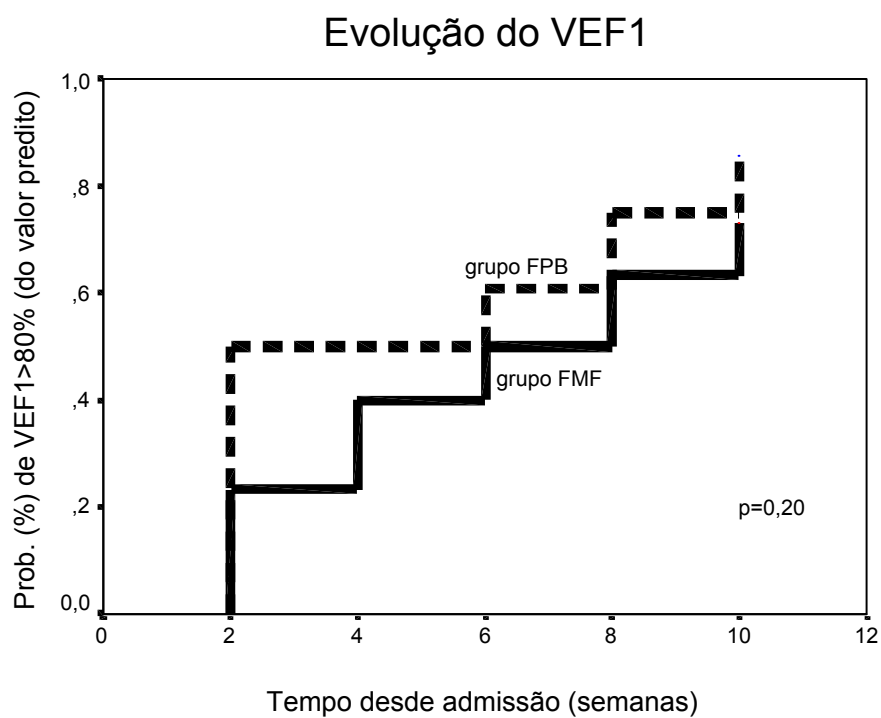


Gráfico 3.2.4. Evolução do PEF.

Gráfico 3.2.5. Evolução do VEF₁.

Diferentemente do período de *washout* para tratamento da rinite alérgica, a normalização da função pulmonar que ocorria na semana oito manteve-se sem alterações na semana 10.

- **Efeitos colaterais**

Não foi evidenciado qualquer efeito colateral em ambos os grupos.

- **Avaliação da adesão**

Como as doses eram diferentes, subdividiu-se o grupo de pacientes em menores de 11 anos e maiores de 11 anos.

O Flixotide^R *spray*, GSK, 50µg/dose, contém 120 doses. Em algumas semanas, eram necessárias duas pesagens, a do frasco que havia terminado sua utilização e a do frasco em uso. Era enfatizado o dia do término ao paciente e este era orientado a anotar em um calendário o referido dia, trazer o frasco para pesagem na consulta seguinte, iniciar novo frasco e, da mesma forma, trazê-lo para pesagem.

A Tab. 3.2.5 apresenta a média dos pesos dos frascos durante o acompanhamento.

Tabela 5. Média dos pesos dos frascos durante o acompanhamento

Semanas	Grupo FMF		Grupo FPB	
	< 11	> 11	<11	>11
Peso à admissão	19,41	19,44	19,44	19,42
Semana 2	16,19	14,35	16,23	14,32
Semana 4	13,04	12,36	13,08	12,41
		16,67		16,63
Semana 6	12,36	12,37	12,36	12,37
	16,65	18,70	16,67	18,71
Semana 8	13,85	13,40	13,86	13,42
Semana 10	12,36	12,36	12,37	12,37
	15,91	17,11	15,94	17,14

A média de peso entre os grupos sempre se manteve semelhante em todas as pesagens em consultas de retorno. Em todas as comparações, o valor de p foi $\geq 0,15$.

- **Co-intervenção**

Um paciente do grupo FMF necessitou de prescrição de amoxicilina devido a quadro de rinosinusite aguda exacerbando uma crise de asma; e um paciente do grupo FPB recebeu prescrição de corticóide sistêmico (prednisona) devido à crise de asma sem resposta após três sessões de broncodilatadores em uma das avaliações.

Discussão

- **Características descritivas**

Os grupos estudados foram comparáveis quanto às características descritivas, cor, faixa etária e sexo, havendo predomínio do sexo masculino, estando este dado de acordo com a distribuição relatada para asma e rinite alérgica até a puberdade. Os grupos foram também homogêneos quanto às variáveis relacionadas ao diagnóstico de atopia, reação aos alérgenos e história familiar.

- **Avaliação evolutiva, clínica e funcional da rinite alérgica e da asma**

Utilizou-se o escore clínico como medida da resposta terapêutica, por considerar-se que a especificação de cada sinal/sintoma permitiria melhor sistematização das alterações no decorrer do tratamento, como também pela impossibilidade de se realizarem exames complementares (como rinomanometria) que avaliassem de forma mais objetiva o grau de obstrução nasal. Usando, portanto, o escore clínico, a rinite alérgica caracterizou-se, à admissão e em ambos os grupos, como moderada. Após duas semanas do início do estudo, o grupo FMF apresentou redução no escore clínico de rinite alérgica, que foi então classificada como rinite alérgica leve.

Depois de duas semanas do tratamento, detectou-se aumento estatisticamente significativo no PFIN a partir da semana quatro. Ainda que sujeito

a imprecisões, o PFI é considerado um parâmetro objetivo para a avaliação da resposta a tratamentos clínicos ou cirúrgicos de doenças que cursam com obstrução nasal, apresentando correlação significativa com a rinomanometria na avaliação do grau de obstrução da cavidade nasal.^{16,28,29} No entanto, não existem dados na literatura que permitam avaliar a correspondência clínica dessa diferença, assim como não há padronização de valores de referência para a faixa etária estudada, a fim de que se possa utilizá-la de forma análoga ao PFE.

Embora, de certo modo, a evolução do PFI tenha sido coerente com a evolução clínica verificada através do escore, a avaliação da resposta terapêutica quanto ao aspecto funcional foi prejudicada devido às limitações desse parâmetro.

É de fundamental importância, ao se propor uma forma unificada de tratamento, avaliar a repercussão dessa modalidade terapêutica no controle da asma, pois a evolução desfavorável do quadro clínico ou funcional dessa afecção invalidaria qualquer resultado positivo relacionado com a rinite alérgica. No presente estudo, a melhora funcional de ambos os grupos foi evidenciada pela melhora da média dos valores percentuais de VEF₁. O baixo número de pacientes que não normalizaram a função pulmonar demonstra de forma inequívoca que houve melhora da asma em ambos os grupos. É importante salientar, ainda, que todos relataram melhora clínica a despeito da não normalização do VEF₁ em 12 deles. Essa percentagem ratifica a necessidade de corticóide inalatório associado ao beta 2 de longa duração em alguns pacientes e ainda a possibilidade de remodelamento brônquico e necessidade de doses mais elevadas.³⁰ A dose utilizada foi baseada na literatura sobre a utilização de fluticasona na faixa etária pediátrica.²²⁻²⁵

A repercussão favorável do tratamento de rinite alérgica no controle da hiperresponsividade brônquica e na gravidade da asma é relatada por alguns autores, existindo vários ensaios clínicos cujos resultados mostram melhora do quadro clínico de asma e até mesmo redução da taxa de hospitalização devido à crise asmática.³¹⁻³⁵ São sugeridos alguns mecanismos para essa resposta, como a de que a diminuição da obstrução nasal restauraria os mecanismos fisiológicos da respiração, com conseqüente melhora da qualidade do ar inspirado, controle da inflamação nasal resultando na interrupção da liberação de mediadores inflamatórios, inibição do reflexo nasobronquial e, menos provavelmente, pelo efeito sistêmico da dose liberada.

- **Comparação da eficácia dos tratamentos**

A avaliação evolutiva do escore de rinite alérgica é ilustrativa na análise de sobrevida, mostrando melhora já na segunda semana de tratamento experimental, o que não ocorreu com o grupo de comparação. A avaliação funcional pela medida do PFIN, embora com as limitações já relatadas, mostrou melhor média do grupo FMF.

Somam-se a esses dados os resultados observados após a suspensão do tratamento para rinite alérgica, ou seja, nas últimas duas semanas do estudo, em que se constataram aumento estatisticamente significativo no escore clínico no grupo FMF e aumento discreto no grupo FPB.

A alta adesão no presente estudo provavelmente se deve a fatores como: vínculo dos pacientes com o serviço, pequeno espaço de tempo entre as consultas, motivação em realizar prova de função pulmonar em todo atendimento

e período pré-definido de acompanhamento, além do rígido controle da equipe através da utilização de ligações telefônicas e telegramas para confirmação das consultas. É necessário salientar a dificuldade dos pacientes em perceber quando o inalador dose-medida pressurizado (IDMP) está vazio. De acordo com Rubin; Mengr; Durotoye, orientar o paciente a anotar as doses em uma caderneta é medida imprescindível para o exato controle do número de doses do frasco.²⁷

Dois outros estudos também avaliaram a eficácia do tratamento unificado de asma e rinite alérgica.^{9,10} Foram ensaios clínicos randomizados, placebo-controlados, duplo-cegos e cruzados, em que se administrou budesonida em aerossol dosimetrado oral através de espaçador conectado a um dispositivo nasal. No primeiro deles, 30 adultos foram tratados com budesonida por inalação nasal por um período de 14 dias e com placebo pela mesma via e pelo mesmo período, sendo observadas diferenças estatisticamente significativas no PFI, no PFE, sintomas nasais e sintomas de asma.^{9,10}

No outro estudo, 24 crianças receberam três semanas de budesonida e três semanas de placebo também por inalação nasal através do dispositivo citado, sendo a média de idade das crianças de 11,3 anos, portanto, próxima daquela verificada no presente estudo. O escore clínico de rinite alérgica no período de uso do placebo, que foi inverso ao utilizado nesta pesquisa, ou seja, pontuação mais alta indicava mais gravidade, elevou-se de 0,91 para 3,18 (71%) após três semanas de budesonida e inversamente caiu de 2,33 para 1,50 (36%) ao substituir-se budesonida pelo placebo ($p < 0,01$). No estudo, o PFE e o PFIN apresentaram também diferenças significativas ($p < 0,01$ e $p < 0,001$, respectivamente), indicando melhora ao instituir-se tratamento com o corticóide *spray* oral com inalação nasal.¹⁰

Nessas pesquisas, não só as doses de budesonida foram duas vezes mais altas do que as de uso habitual pelo paciente, como também o corticóide foi administrado através de um dispositivo nasal desenvolvido especialmente para o experimento. Tal procedimento difere do presente estudo, em que a alteração na terapêutica foi relacionada com a via de inalação da fluticasona administrada por espaçador sem qualquer adaptação.

A prevalência cada vez mais alta de asma, de 5 a 30%,^{2,36} a expressiva prevalência de rinite alérgica em pacientes com asma, em torno de 70%,^{1,36} e as implicações decorrentes do uso de mais de uma droga - anti-histamínicos, corticóides intranasais e inalatórios - são argumentos, entre outros, que favorecem a recomendação dessa estratégia unificada de tratamento. Uma grande parcela da população poderá ser beneficiará, tendo alívio dos sintomas nasais com a mudança na via de inalação da fluticasona usada habitualmente no tratamento da asma. O impacto será notado pela redução do custo do tratamento, na ocorrência dos efeitos colaterais e, possivelmente, no controle da asma, pois este é paralelo ao controle da rinite alérgica. Em países de alta prevalência de asma e rinite alérgica, especialmente naqueles em vias de desenvolvimento, estes resultados são de relevância clínica, epidemiológica e financeira.

Além do mais, melhores resultados poderiam ser atingidos se a eles se associassem outras medidas medicamentosas e não medicamentosas. Sabe-se que a administração de corticóide não deve ser uma abordagem terapêutica isolada tanto para asma quanto para rinite alérgica.^{1,2} Faz parte da mesma abordagem a orientação de higiene ambiental, bem como, nos casos de rinite alérgica, a indicação de anti-histamínicos.

Sendo assim, sugere-se que essa forma de tratamento, fluticasona em aerossol dosimetrado oral, inalado exclusivamente pelo nariz com auxílio de máscara facial, faça parte do algoritmo de tratamento de pacientes com diagnóstico dessa co-morbidade. Teria sua posição no primeiro degrau do algoritmo, na recomendação terapêutica de rinite alérgica em pacientes com asma persistente estável, seguida pelas outras formas convencionais de tratamento que não obtivessem resposta adequada.

Os resultados do presente estudo sugerem que o uso de fluticasona em aerossol dosimetrado oral por inalação nasal através de máscara facial pode ser considerado um tratamento alternativo para pacientes que apresentem rinite alérgica e asma persistente associadas, co-morbidade que vem apresentando taxas crescentes de prevalência. E, antes de iniciar-se o tratamento como atualmente ditado pelo ARIA - anti-histamínicos e/ou corticóide nasal em pacientes com asma estável - seria clinicamente plausível a utilização dessa via única de tratamento. Doses menores de corticóides tópicos com conseqüentes riscos mais baixos de efeitos adversos, melhor adesão ao tratamento e menos custo teriam impacto favorável tanto epidemiológico quanto clínico.

Referências

1. ARIA WORKSHOP REPORT. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:S147-S276.
2. National Institutes of Health. National Heart, Lung, and Blood Institute: Global initiative for asthma. Revised 2002. Washington, NIH;2002.[NIH publication:N^o 02-3659]
3. Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997; 111: 11S-16S.

4. Sazonov-Kocevar V, Thomas III J, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD *et al.* Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005;60:338-342.
5. Passalacqua G, Ciprandi G, Canonica W. The nose-lung interaction in allergic rhinitis and asthma: united airways disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2001;1(1):7-13.
6. Magalhães Simões S, Santos MA, Oliveira MS, Fontes ES, Fernezlian S, Garippo L. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2005;35:602-611.
7. Cruz AA. The “united airways” require an holistic approach to management. *Allergy* 2005;60:871-874.
8. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, Bousquet J. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 588-595.
9. Pedersen B, Dahl R, Lindqvist N, Mygind N. Nasal inhalation of glucocorticoid budesonide from a spacer for treatment of patient with pollen rhinitis and asthma. *Eur J Allergy Clin Immunol* 1990;45:451-456.
10. Pedersen W, Hjuler I, Dahl R, Mygind N. Nasal inhalation of budesonide from a spacer in children with perennial rhinitis and asthma. *Allergy* 1998;53:383-387.
11. Mygind N, Bisgaard H, Dahl R. Simultaneous treatment of rhinitis and asthma by nasal inhalation of corticosteroid from a spacer. *Allergy* 1999;54:132-135.
12. Camargos PAM, Rodrigues MESM, Lasmar LMBF. Simultaneous treatment of Asthma and Allergic Rhinitis. *Pediatr Pulmonol* 2004;38:186-92.
13. 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: 616-624.
14. Rosier MJ, Bishop J, Nolan T, Robertson CF, Carlin JB, Phelan PD. Measurement of functional severity of asthma in children. *Am J Respir Care Med* 1994;149:1434-1441.
15. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Position Paper: allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48 (suppl.14):48 –82.
16. Holmström M, Scadding GK, Lund VJ, Darby YC. Assessment of nasal obstruction. A comparison between rhinomanometry and nasal inspiratory peak flow. *Rhinology* 1990; 28:191-196.
17. Wilson A, Dempsey OJ, Sims EJ, Coutie JR, Paterson MC, Lipworth BJ. Evaluation of treatment response in patients with season allergic rhinitis

- using domiciliary nasal peak inspiratory flow. *Clin Exp Allergy* 2000; 30:833-838.
18. Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1107-36.
 19. Polgar C, Promadhal V. Pulmonary function testing in children: techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
 20. Camargos P, Rubim J, Lasmar L. Beclomethasone dipropionate delivered through a new spacer developed in Brazil. *Eur Respir J* 2000; 16 (Suppl 31): 541s.
 21. Rubim JA, Simal CR, Lasmar LMLBF, Camargos PAM. Deposição pulmonar de radioaerossol e desempenho clínico verificados com espaçador fabricado no Brasil (Aerosol deposition and clinical performance verified with a spacer device made in Brazil). *J Pediatr (RJ)* 2000;76:434-442.
 22. Fowler JF, Orr LC, Sims EJ, Wilson AM, Currie GP, McFarlane L *et al.* Therapeutic ratio of hydrofluoralkane and chlorofluorocarbon formulations of fluticasone propionate *Chest* 2002;122:618-623.
 23. Ayres JG, Millar AB, Sykes AP. Clinical efficacy and safety of fluticasone propionate 1mg twice daily administered via a HFA 134a pressurized metered dose inhaler to patients with severe asthma. UK. Study group *Respir Med.* 2000;94:42-50.
 24. Masoli M, Weatherall M, Holt S, Beasley R. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate *Arch Dis Child* 2004;89:902-7.
 25. Lasserson T, Cates C, Jones AB, Steele E, White J, Lasserson T. Fluticasone versus HFA- beclomethasone dipropionate for chronic asthma in adults and children. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Oct 19;(4);CD005309.
 26. Passalacqua G, Albano M, Canonica GW, Bachert C *et al.* Inhaled and nasal corticosteroids: safety aspects *Allergy* 2000;55:16-33.
 27. Rubin BK, Mengr FCCP, Durotoye. How do patients determine that their metered-dose inhaler is empty? *Chest* 2004;126:1134-37.
 28. Gleeson MJ, Youlten LJF, Shelton DM, Siodlak MZ, Eiser NM, Carol LW. Assessment of nasal airway patency: a comparison of four methods. *Clin Otolaryngol* 1986; 11: 99-107.
 29. Wihl JA, Malm L. Rhinomanometry and nasal peak expiratory and inspiratory flow rate. *Ann Allergy* 1988; 61:50-55.
 30. Lemiere C, Becker A, Boulet LP, Bowie D, Cartier A, Cockcroft D *et al.* Should combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting B₂-agonists

be prescribed as initial maintenance treatment for asthma? JAMA 2002;167:1008-09.

31. Watson WTA, Becker AB, Simons ER. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. J Allergy Clin Immunol 1993; 91:97-101.
32. Henriksen JM, Wenzel A. Effects on na intranasally administered corticosteroid (Budesonide) on nasal obstruction, mouth breathing, and asthma. Am Rev Respir Dis 1984; 130: 1014-1018.
33. Aubier M, Levy J , Clerici C , Neukirch F, Herman D . Different effects of nasal and bronchial glucocorticosteroid admimistration on bronchial hyperresponsivenss in patients with allergic rhinitis . Am Rev Respir Dis 1992 ; 146 : 122 – 126.
34. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma-related hospitalizations and emmergency department visits. J Allergy Clin Immunol 2002;109:57-62.
35. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee worldwide variations in prevalence of asthma symptoms: the international study of asthma and allergies in childhood (ISSAC). Eur Respir J 1998; 12:315-335.

4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paradigma ainda em construção que apresenta asma e rinite alérgica como manifestações de um processo inflamatório com vários aspectos em comum traz consigo perspectivas de formas de tratamento que unifiquem, também quanto à terapêutica, essas duas afecções. Até então, essa forma unificada de abordagem vem sendo representada pelas tentativas de controle do processo com a terapia de dessensibilização e com os antileucotrienos que, no entanto, não têm ainda eficácia segura no controle de ambas as condições.

O tratamento unificado dessa co-morbidade, considerada atualmente doença respiratória alérgica das vias aéreas, tem relevância quando se consideram alguns aspectos epidemiológicos. A prevalência de asma e rinite alérgica tem aumentado progressivamente, estando atualmente em 15 a 20% para asma e de 7 a 25% para rinite alérgica. A prevalência de rinite alérgica em pacientes com asma é assustadora, chegando a 98% segundo alguns autores e, ainda que em níveis inferiores, a prevalência de asma em pacientes com rinite alérgica é também considerável.

Somam-se a esses dados as dificuldades inerentes ao uso de medicação por longo prazo, especialmente quando se trata de duas formas diferentes de administração, inalação oral e inalação nasal. O custo alto, a dificuldade de adesão e o risco de potencialização dos efeitos colaterais são fatores que limitam os resultados, como antiinflamatórios, comprovadamente benéficos dos corticóide intranasais e intrabrônquicos atualmente recomendados para rinite alérgica e asma, respectivamente.

Os resultados obtidos no presente estudo permitem recomendá-lo como estratégia de tratamento alternativo para a co-morbidade asma e rinite alérgica. Embora tenham sido favoráveis, a consolidação de sua eficácia exige investigação com novas avaliações, como, por exemplo, a medida da exalação de óxido nítrico, que trará subsídio do controle dos fenômenos inflamatórios nasais e ainda a continuidade ao estudo, com outros corticóides.

O paciente que apresenta as duas manifestações da inflamação alérgica do trato respiratório será o grande beneficiado com a terapia unificada no que diz respeito à praticidade, ao custo e, o que é mais importante, no que se referem aos mais baixos riscos de efeitos colaterais relacionados aos corticóides.

ANEXOS E APÊNDICES

Apêndice A - Rinite alérgica e asma: síndrome associada, tratamento unificado

PROTOCOLO

Número do protocolo _____ Número do registro _____
 Data nascimento __/__/__ Data da 1ª consulta __/__/__
 Nome: _____
 Mãe/ resp _____ Tel: _____
 Endereço: _____ CEP: _____
 Sexo: __ 1-M 2-F Cor __ 1-leucoderm 2-faioderm 3-melanoderm 4-outra
 Peso: 1ª c: __g __cm/ 2ª c: __g __cm/ 3ª c: __g __cm
 4ª c: __g __cm 5ª __g __cm
 Profissão do pai: _____ Profissão da mãe: _____
 Renda familiar: _____ (salários mínimos) ____ número de irmãos _____
 Instrução mãe ou responsável:
 1-analfabeta _____ 2-1º grau incompleto _____
 3-1º grau completo 4-2º grau incompleto
 5- 2º grau completo 6- Superior incompleto
 7-Superior completo 8-Sem informação: ____ anos de escolaridade
 História familiar de: __ rinite atópica (1) (2) (9) __ asma (1) (2) (9) __
 eczema (1) (2) (9) mofo_ (1) (2) (9)
 poeira __ (1) (2) (9) cão __ (1) (2) (9)
 gato __ (1) (2) (9) _ pássaros (1) (2) (9) __
 barata (1) (2) (9)
 plantas dentro de casa __ (1) (2) (9)
 capa travesseiro e colchão __ (1) (2) (9)
 Fumantes: pai __ (1) (2) (9) mãe __ (1) (2) (9)
 pai e mãe __ (1) (2) (9) outros __ (1) (2) (9)
 Número de cômodos na casa: ____ número de pessoas no quarto ____
 Início de sintomas de: __ asma __ rinite alérgica
 Início de DPB (250 mcg) (50 mcg) em _____ com ____ doses
 Dose atual: ____ /dia
 Tratamento anterior de rinite (1) (2) Quando: ____ Qual: ____ Melhorou __ (1) (2) (9)
 Controle da asma após início da pesquisa

	3 meses antes	1ª c-R1	R1-R2	R2-R3	R3-R4	R4-R5
Número de crises						
Uso de beta-2						
Visitas à urgências						
Internações por asma						
Sintomas noturnos						
Sintomas c/ exercício						

PFI_n e Função pulmonar antes, durante e ao término

	1 ^a consulta	R1	R2	R3	R4	R5
PFI _n						
PFE						
CVF						
VEF ₁						
VEF ₁ /CVF						
FEF 25-75%						
% FEF 25-75%						

Gravidade dos sintomas de rinite alérgica antes e após o tratamento

	1 ^a consulta	R1	R2	R3	R4	R5
Prurido nasal						
Prurido de orofaringe						
Prurido ocular						
Obstrução nasal						
Espirros						
Coriza						
ESCORE						
CLASSIFICAÇÃO						

0: sintoma inexistente 1: sintoma pouco definido, bem tolerado, não atrapalhando o sono nem atividades diárias. O paciente não sente necessidade do tratamento. 2: sintomas bem definidos, incomodativos, interferindo em atividades que exigem mais concentração, mas não interferindo na rotina do paciente. Gostaria de tratar .3: sintomas intensos, muito incomodativos para o paciente e seus familiares, difíceis de tolerar, atrapalha o sono e/ou as atividades diárias. Quer tratar
Classificação: leve 1-6 moderada 7-12 grave ≥ 12 .

Rinoscopia antes e após início do tratamento

	1 ^a consulta	R1	R2	R3	R4	R5
Palidez de mucosa						
Hiperemia						
Hipertrofia de cornetos						
Ressecamento nasal						
Crostas						
Epistaxe						
Úlcera nasal						
Perfuração septal						
Candidíase nasal						
Candidíase faríngea						

Palidez e hiperemia de mucosa: 0, a ++++; hipertrofia:% de obstrução da narina

	1 ^a consulta	R1	R2	R3	R4	R5
* Técnica inalatória						
** Impressão geral						
*** Aderência						

*correta / incorreta ** melhora/ piora/ sem alteração/ sem informação *** Não aderência: falha de mais de sete dias em uma semana.

Co-intervenção

TESTE ALÉRGICO	Reação mm	TESTE ALÉRGICO	Reação mm
<i>D. farinae</i>		Fungo	
<i>D. pteronissimus</i>		Gato	
Blomia		Cão	
Controle negativo		Barata	
		Histamina	

Escore clínico da asma

Parâmetro	Pontuação / Escore						
Uso de β_2 -agonistas diariamente	3						
2 a 3 vezes/semana	2						
zero a 1 vez/semana	1						
Crises graves (internação ou pronto atendimento)	4						
mais de 1 vez / mes	3						
1 vez / mes	0						
zero / mes							
Sintomas noturnos							
5 a 7 vezes / semana	4						
2 a 4 vezes / semana	3						
zero a 1 vez / semana	1						
Limitação das atividades habituais							
qualquer atividade	4						
atividade moderada(subir escada)	3						
nenhuma limitação	0						
Limitação das atividades de esporte e/ou lazer							
total	4						
ocasional / não impede	3						
atividade normal	0						
CLASSIFICAÇÃO DA ASMA							
Leve	2 a 8						
Moderada	9 a 14						
Grave	15 a 19						

Apêndice B - CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do projeto: Eficácia do tratamento com corticóide inalatório (Fluticasona-propelente-HFA) administrado através do espaçador valvulado com máscara facial em pacientes com asma e rinite alérgica.

Pesquisador: Cássio da Cunha Ibiapina.

Antes de aceitar participar desta pesquisa, é importante que a senhora (ou o senhor), responsável pela criança, leia e compreenda as explicações. Esta declaração descreve os objetivos, os procedimentos os benefícios e as precauções deste estudo. Também esclarece que você tem o direito de sair do estudo a qualquer momento.

O objetivo deste estudo é avaliar se a fluticasona (flixotide *spray* ou bombinha), quando usada através do espaçador flumax com máscara, controla os sintomas de asma e rinite alérgica.

Asma e rinite alérgica ocorrem com muita frequência em um mesmo paciente. Nas duas condições, os fatores alérgicos desencadeiam uma inflamação no nariz e nos pulmões. O tratamento atual, tanto de asma quanto de rinite alérgica, é feito com medicamentos que diminuem a inflamação. A fluticasona *spray* ou bombinha é um desses medicamentos. Existem duas formas de se usar a fluticasona: *spray* oral ou bombinha para tratamento de asma e *spray* nasal para tratamento da rinite alérgica. O uso dos dois tipos de *spray* é dificultado no dia-a-dia pelo trabalho de se usar mais de um medicamento e pelo preço alto dessa medicação. Na nossa experiência, acompanhando crianças com asma e rinite alérgica, tivemos a oportunidade de observar que as crianças com menos de três anos, que chiavam e apresentavam nariz entupido, começavam a respirar melhor pelo nariz, para tratamento de asma. Diante desta observação, planejamos este estudo para confirmá-la ou não.

Procedimentos: se você concordar em participar, a criança que está sob sua responsabilidade realizará exame da função pulmonar (espirometria) e teste alérgico. Serão formados dois grupos de pacientes para o estudo: grupo 1: crianças que usarão fluticasona *spray* com flumax com máscara facial e, neste caso, inalará o remédio pelo nariz, com o objetivo de tratar ao mesmo tempo a rinite alérgica e a asma; grupo 2: crianças que usarão fluticasona *spray* com flumax sem máscara, mas com bocal, para tratamento da asma e utilização de solução fisiológica nasal sob a forma de *spray*, para alívio dos sintomas da rinite alérgica. Seu filho poderá ser incluído no grupo 1 ou 2, dependendo de sorteio feito previamente. A criança retornará normalmente ao ambulatório e o acompanhamento clínico inicialmente será de 15 em 15 dias no período de dois meses e meio.

Benefícios: a melhora dos sintomas de asma com a fluticasona já foi comprovada por várias outras pesquisas médicas. Se com esta pesquisa provarmos que a fluticasona usada com flumax e máscara facial controla a rinite alérgica sem piorar a asma, ela trará grande benefício para o paciente que apresente as duas condições.

Tratamento alternativo: existem outros medicamentos que têm o efeito de combater a inflamação do nariz e dos pulmões, recomendados nos casos mais leves ou mais graves. Mas ainda não há comprovação de que são melhores do que a fluticasona.

Confidencialidade: as informações pessoais neste estudo serão confidenciais, até onde é permitido por Lei. Em certas situações, pessoas responsáveis por assegurar que o estudo seja conduzido apropriadamente poderão rever os seus dados. Essas pessoas manterão seus dados confidenciais. Pessoas não envolvidas no estudo não terão acesso a qualquer informação pessoal.

Desligamento da pesquisa: a sua participação neste estudo é voluntária. Sua recusa em participar ou se desejar desligar do estudo não trará qualquer penalidade nem fará você perderá os benefícios aos quais tem direito. Se desistir de participar, seu acompanhamento médico não será prejudicado. As situações que autorizam o pesquisador a desligar a criança da pesquisa são: a) doença que indique a suspensão do tratamento; b) incapacidade de realizar os retornos agendados; c) se, por razões administrativas, os remédios forem retirados do mercado pelos fabricantes ou deixarem de ser repostos pelos fornecedores.

Compensação financeira: você não receberá qualquer compensação financeira por sua participação neste estudo.

Contatos com a Comissão de Ética: se você tiver qualquer dúvida sobre seus direitos como participante da pesquisa, poderá telefonar para o Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Minas Gerais (COEP/UFMG), cujo número é 3499-4592.

Consentimento

Li e entendi as informações acima. Tive a oportunidade de fazer perguntas e todas as minhas dúvidas foram respondidas a contento. Este termo de consentimento está sendo assinado voluntariamente por mim, responsável legal pela criança, consentindo que meu filho (a) participe deste estudo até que eu decida o contrário. Receberei uma cópia assinada deste termo de consentimento.

Assinatura do responsável

parentesco

Data:

Cássio da Cunha Ibiapina (pesquisador)

Data:

Identidade do pesquisador: CRM-MG 29806

CPF do pesquisador: 12054816809

Telefone do Departamento de Pediatria da F. Medicina: 3248.9572

Apêndice C – LISTA DE RANDOMIZAÇÃO

CASOS	1	3	4
	5	7	11
	12	15	19
	20	21	22
	23	24	25
	26	27	31
	33	34	35
	41	42	44
	48	49	50
	53	57	59
CONTROLES	2	6	8
	9	10	13
	14	16	17
	18	28	29
	30	32	36
	37	38	39
	40	43	45
	46	47	51
	52	54	55
	56	58	60

Apêndice D - MODELOS DE PRESCRIÇÃO

Na primeira consulta para o grupo experimental

1- Flixotide *spray* 50mcg _____ 1 frasco

Aplicar _____ jato(s) pela manhã e _____ jato(s) a noite

Usar o *spray* com flumax acoplado à MÁSCARA:

- 1- agitar vigorosamente o frasco por cinco segundos;
- 2- adaptar a máscara à face, tendo o cuidado de ajustá-la sobre o nariz e a boca, para a completa vedação ao escape de ar;
- 3- cerrar completamente os lábios;
- 4- acionar o *spray*;
- 5- após disparar o *spray*, respirar 10 vezes profunda e lentamente pelo nariz, com a boca fechada.

2- Aerolin *spray* 100mcg _____ 1 fr.

Aplicar dois jatos de 4/4 horas na pré-crise.

Na primeira consulta para o grupo de comparação

1-Flixotide *spray* 50mcg _____ 1 frasco.

Aplicar _____ jato(s) pela manhã e _____ jato(s) a noite, com o auxílio do prolongador ou espaçador com bocal.

2- Salsep _____ 1 fr

Borrifar 1 jato em cada narina pela manhã e a noite.

Como usar o salsep:

- 1- limpar o nariz, assoando levemente.;
- 2- agitar o frasco;
- 3- não inclinar a cabeça nem o frasco;
- 4- deixar o frasco na posição vertical e segurá-lo da forma correta;
- 5- fechar uma narina apertando-a com o dedo e aplicar o jato na outra narina (uma dose em cada narina);
- 6- respirar pela boca após cada aplicação.

3- Aerolin *spray* 100mcg _____ 1 fr.

Aplicar dois jatos de 4/4 horas na pré-crise.

ORIENTAÇÕES QUANTO AOS PROCEDIMENTOS NA CONSULTA DE NÚMERO 5

Para os pacientes em uso de máscara, seguir as orientações:

- 1- RECOLHER A MÁSCARA FACIAL E IDENTIFICÁ-LA COM O NOME E O NÚMERO DO PROTOCOLO.
- 2- ORIENTAR O PACIENTE PARA CONTINUAR USANDO O FLIXOTIDE SPRAY ORAL, COM A PEÇA BUCAL.
- 3- APÓS A ÚLTIMA ESPIROMETRIA, NO ÚLTIMO RETORNO COM O DR. CÁSSIO, AS MÁSCARAS SERÃO DEVOLVIDAS AO PACIENTE.
- 4- APÓS A ÚLTIMA ESPIROMETRIA, NO ÚLTIMO RETORNO COM O DR. CÁSSIO, O PACIENTE SERÁ ENCAMINHADO PARA CONTINUAR O ACOMPANHAMENTO NA REDE PÚBLICA E AQUELES QUE NÃO ALCANÇARAM NORMALIZAÇÃO DO VEF₁ TERÃO A PRESCRIÇÃO DE FLUTICASONA ASSOCIADA A SALMETEROL E SEGUIRÃO PARA O ACOMPANHAMENTO.

Anexo A- QUESTIONÁRIO ISAAC

ESTUDO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

(13 a 14 anos)

Preencha o espaço indicado com seu nome, escola e data de nascimento. Se você cometer um erro nas respostas de escolha simples, circule os parênteses e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção, a menos que seja instruído para o contrário.

Escola: _____

Data de hoje: ____/____/____

Seu nome : _____

Sua idade: _____

(Assinale todas as suas respostas até o final do questionário)

Sexo: () Masculino () Feminino

QUESTIONÁRIO 1 (13 A 14 anos)

- 1) Alguma vez na vida, você teve sibilos (chiado no peito)?
() Sim () Não
- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito) ?
() Sim () Não
- 3) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?
Nenhuma crise ()
1 a 3 crises ()
4 a 12 crises ()
mais de 12 crises ()
- 4) Nos últimos 12 meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?
Nunca acordou com chiado ()
Menos de 1 noite por semana ()
Uma ou mais noites por semana ()
- 5) Nos últimos 12 meses seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de duas palavras entre cada respiração?
() Sim () Não
- 6) Alguma vez na vida você teve asma?
() Sim () Não
- 7) Nos últimos 12 meses você teve chiado no peito após exercícios físicos?
() Sim () Não
- 8) Nos últimos 12 meses você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?
() Sim () Não

QUESTIONÁRIO 2 (13 A 14 anos)

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado?

- 1) Alguma vez na vida você teve problema com espirros ou coriza (corrimento nasal), quando não estava resfriado ou gripado? () Sim () Não
- 2) Nos últimos 12 meses você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?
() Sim () Não
- 3) Nos últimos 12 meses esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos? () Sim () Não
- 4) Em qual dos últimos 12 meses esse problema nasal ocorreu? (por favor, marque em qual ou quais meses isso ocorreu).

() janeiro	() Maio	() Setembro
() Fevereiro	() Junho	() Outubro
() Março	() Julho	() Novembro
() Abril	() Agosto	() Dezembro
- 5) Nos últimos 12 meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?
 Nada ()
 Um pouco ()
 Moderado ()
 Muito ()
- 6) Alguma vez na vida você teve rinite alérgica? () Sim () Não

QUESTIONÁRIO 3

- 1) Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos seis meses?
() Sim () Não
Se a resposta for não, passe para a questão 6.
- 2) Nos últimos 12 meses você teve essas manchas na pele (eczema)?
() Sim () Não
- 3) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?
() Sim () Não
- 4) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?
() Sim () Não
- 5) Nos últimos 12 meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa de coceira na pele?
 Nunca nos últimos 12 meses ()
 Menos de 1 noite por semana ()
 Uma ou mais noites por semana ()
- 6) Alguma vez você teve eczema? () Sim () Não

Anexo B - PARECER DO COMITE DE ÉTICA