



Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Programa de Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas.

Gesmar Rodrigues Silva Segundo

**“Análise do perfil de citocinas no fluido de lavado
nasal de crianças com rinite alérgica e alterações
clínicas antes e após o tratamento com mometasona,
montelucaste ou desloratadina.”**

UBERLÂNDIA-MG
2008



Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Programa de Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas.

Gesmar Rodrigues Silva Segundo

**“Análise do perfil de citocinas no fluido de lavado
nasal de crianças com rinite alérgica e das alterações
clínicas após tratamento com mometasona,
montelucaste ou desloratadina.”**

Tese apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Imunologia e
Parasitologia Aplicadas como parte
dos requisitos para a obtenção do
título de Doutor.

Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi
Orientador

UBERLÂNDIA-MG
2008

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

L864a Silva Segundo, Gesmar Rodrigues, 1973-

Análise do perfil de citocinas no fluido de lavado nasal de crianças com rinite alérgica e alterações clínicas após tratamento com mometasona, montelukaste ou desloratadina / Gesmar Rodrigues Silva Segundo. - 2008.

92 f. : il.

Orientador: Ernesto Akio Taketomi.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas.

Inclui bibliografia.

1. Febre do feno - Teses. 2. Citocinas - Teses. I. Taketomi, Ernesto Akio. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Imunologia e Parasitologia Aplicadas. III. Título.

CDU: 616.211-002.193

*A minha filha Manuela, minha esposa Juliana e minha mãe,
mulheres fortes e delicadas ao mesmo tempo, que compõem os
alicerces da minha vida.*

Agradecimentos

Aos pacientes e seus pais, cuja confiança em participar de um projeto de pesquisa tornou possível a realização desse estudo.

Ao Professor Ernesto Akio Taketomi, orientador, amigo e companheiro, por toda motivação e confiança depositada, que vem gerando frutos importantes na minha vida acadêmica.

À Dra. Karla, médica do Ambulatório de Alergia Pediátrica, que muito se empenhou para que esse estudo fosse completado. Ao Dr. Carlos Henrique, responsável pelo Ambulatório e que sempre incentivou a realização do projeto.

Ao Ronaldo e a Fabíola, cujas participações foram essenciais para que fizéssemos toda a coleta, processamento e análise dos materiais.

À Deise, por toda atenção, sabedoria e humildade, que são indispensáveis para todos no laboratório.

A todos os professores da Imunologia, por todo apoio que recebi nesses anos que estivemos juntos, e que se for possível, pelos que ainda iremos passar.

À Secretaria da Pós-Graduação da Imuno, que sempre foram solícitos as nossas necessidades, que considero como ponto chave para o funcionamento da nossa unidade.

Aos demais companheiros da pós-graduação do Laboratório de Alergia – Rafael, Leandro, Cristiane, Karine, Priscila, Caroline, Sheila, Diego, Jorge e Mônica – que ajudaram a tornar mais agradáveis às horas dos últimos anos.

E finalmente, à minha família, pelo apoio e compreensão e a Deus, pela oportunidade de realizar mais um projeto na minha vida.

Esta Tese foi desenvolvida com apoio financeiro do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (FAPEMIG).

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas	III
Lista de Ilustrações e Tabelas	V
Resumo	VIII
Abstract	IX
1. INTRODUÇÃO	10
1.1. Alergia e Atopia	10
1.2. Epidemiologia	12
1.3. Fisiopatologia da Rinite Alérgica	15
1.4. Classificação da Rinite Alérgica	18
1.5. Tratamento	20
1.6. Medicações e Alterações Locais na Rinite Alérgica	25
2. OBJETIVOS	29
3. MATERIAL E MÉTODOS	30
3.1. Considerações Éticas	30
3.2. Casuística	30
3.3. Diário de Sintomas	32
3.4. Testes cutâneos de punctura	33
3.5. Coleta de Fluido de Lavado Nasal	34
3.6. Coleta de Amostras de Sangue	34
3.7. ELISA para Dosagem das Citocinas	35
3.8. Eosinófilos e Dosagem de IgE	37
3.9. Análise Estatística	37
3.10. Normas de Biossegurança	38

4.RESULTADOS	39
4.1.Casuística	39
4.2. Idade	40
4.3. Sexo	41
4.4. Doenças Alérgicas Associadas	42
4.5. História de Alergia Familiar	43
4.6. Dosagem de Anticorpos IgE	45
4.7. Eosinófilos	46
4.8. Tabelas de Sintomas	48
4.9.Percepção de melhora dos sintomas pelos pais ou responsáveis	50
4.10.Dosagem de citocinas	51
4.10.1. Dosagem de IL-5	52
4.10.2. Dosagem de IFN- γ	53
4.10.3. Dosagem de TGF- β	54
4.10.4. Dosagem de IL-10	55
5. DISCUSSÃO	56
6. CONCLUSÕES	69
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS	70
8. ANEXOS	82
ANEXO A - Comitê de Ética em Pesquisa	82
ANEXO B - Termo de consentimento	83
ANEXO C- Questionário Clínico	84
ANEXO D- Diário de Sintomas	90
ANEXO E- Teste Cutâneo	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARIA	Rinite Alérgica e seu Impacto sobre a Asma
APC	Célula Apresentadora de Antígeno
BSA	Soroalbumina Bovina
°C	Grau Celsius
CD	<i>Cluster of differentiaton</i> (grupo de diferenciação – marcadores)
CPK	Creatinofosfoquinase
DHL	Desidrogenase Láctica
DP	Desvio Padrão
EAACI	<i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i> (Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica)
ELISA	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i> (Ensaio Imunoenzimático)
Fc	<i>Fragment crystallizable</i> (Fragmento cristalizável)
GM-CSF	<i>Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor</i> (Fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos)
HC	Hospital de Clínicas
H ₂ O ₂	Água Oxigenada
ICAM	Molécula de Adesão Intercelular
IFN	Interferon
IgE	Imunoglobulina E
IL	Interleucina
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> (Estudo Internacional de Asma e Alergia na Infância)
MHC	Complexo de Histocompatibilidade
MIP1 α	<i>Macrophage Inflammatory Protein-1-alpha</i> (Proteína alfa 1inflamatória do Macrófago)
ml	Mililitros

mm	Milímetros
mm ³	Milímetros cúbicos
µg	Micrograma
ml	Microlitro
ng	Nanograma
nm	Nanômetro
PBS	Solução Salina Tamponada com Fosfatos
PBS-T	Solução Salina Tamponada com Fosfatos adicionada de <i>Tween 20</i> (<i>Polyxythylene-sorbitan monolaurate</i>)
rpm	Rotações por minuto
pg	Picograma
PGD ₂	Prostaglandina
RA	Rinite Alérgica
TBS	Solução Salina Tamponada com Fosfatos adicionado Soroalbumina Bovina
TCP	Teste Cutâneo de Puntura
TH0-	Linfocitos T Auxiliares 0 (<i>Helper</i>)
TH1	Linfocitos T Auxiliares 1 (<i>Helper</i>)
TH2	Linfocitos T Auxiliares 2 (<i>Helper</i>)
TMB	Tetrametilbenzidina
TNF	Fator de Necrose Tumoral
TSS	Escore Total de Sintomas
UFU	Universidade Federal de Uberlândia
UI	Unidade Internacional

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

- FIGURA 1 Classificação da Rinite Alérgica segundo o ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). FONTE: Bousquet et al., 2001.
- FIGURA 2 Tratamento da Rinite Alérgica segundo o ARIA atualização de 2008 com modificações (tradução). FONTE: Bousquet et al., 2008.
- FIGURA 3 Idade dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina.
- FIGURA 4 Distribuição por sexo dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina.
- FIGURA 5 Distribuição da história familiar de alergia parental dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina.
- FIGURA 6 Distribuição de doenças alérgicas (Asma, Conjuntivite Alérgica e Dermatite Atópica) nos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina.
- FIGURA 7 Dosagem de IgE sérica total nos pacientes com rinite alérgica dos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Os dados estão representados por média e desvio padrão.

- FIGURA 8 Número de eosinófilos (por mm^3) no sangue periférico dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Os dados estão representados por média e desvio padrão.
- TABELA 1 Características demográficas e clínicas dos pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos antes do tratamento.
- FIGURA 9 Escore total de sintomas (TSS) avaliado durante 4 semanas nos pacientes com rinite alérgica dos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. As barras representam médias e desvio padrão.
- FIGURA 10 Percepção da melhora de sintomas ao final de 4 semanas de tratamento, avaliada pelos pais ou responsáveis dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Significância estatística foi determinada pelo teste exato de Fisher ($p < 0,05$).
- FIGURA 11 Níveis de IL-5 em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica, pré- e pós-tratamento nos diferentes grupos (Montelukaste [$n = 5$], Mometasona [$n = 7$] e Desloratadina [$n = 7$]). As barras representam médias e desvio padrão. *Significância estatística foi calculada pelo teste pareado de Wilcoxon (* $p < 0,05$).
- FIGURA 12 Níveis de IFN- γ em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica, pré- e pós-tratamento nos

diferentes grupos (Montelucaste [n = 5], Mometasona [n = 7] e Desloratadina [n = 7]). As barras representam médias e desvio padrão.

FIGURA 13 Níveis de TGF- β em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica, pré- e pós-tratamento nos diferentes grupos (Montelucaste [n = 5], Mometasona [n = 3] e Desloratadina [n = 9]). As barras representam médias e desvio padrão.

FIGURA 14 Níveis de IL-10 em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos de tratamento (Montelucaste [n = 5], Mometasona [n = 3] e Desloratadina [n = 9]). As barras representam médias e desvio padrão.

RESUMO

A rinite alérgica (RA) é representa um problema global de saúde pública e está ganhando grande importância devido ao rápido aumento de sua prevalência mundial. O presente estudo teve como objetivo analisar o perfil de citocinas no fluido de lavado nasal e as alterações clínicas em crianças com RA após tratamento em uso de diferentes medicações. Trata-se de um estudo prospectivo, aberto, randomizado, com participação de 28 crianças, entre seis e doze anos de idade, com história de rinite alérgica persistente moderada, divididas em três grupos de tratamento por quatro semanas com um corticósteróide nasal (mometasona), um antileucotrieno (montelucaste) e um anti-histamínico (desloratadina). Foram preenchidos diários de sintomas e verificada a percepção de melhora pelos pais. O lavado de fluido nasal foi coletado antes e após o tratamento para a dosagem de citocinas IL-5, IFN- γ , IL-10 e TGF- β por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA). Não houve diferenças nos sintomas após avaliação dos diários, embora todos os pais tivessem a percepção de melhora, com diferença significativa a favor do grupo tratado com mometasona em relação aos demais ($p < 0,05$). Apenas o grupo tratado com mometasona apresentou uma redução significativa nos níveis de IL-5. Não houve diferenças nos níveis de IFN- γ e TGF- β , enquanto os níveis de IL-10 encontraram-se abaixo do limite de detecção. O grupo tratado com mometasona induziu melhora clínica dos sintomas bem como redução nos níveis de IL-5 no fluido de lavado nasal de crianças com rinite alérgica.

Palavras-Chave: Rinite Alérgica, Citocinas, Desloratadina, Mometasona, Montelucaste, Fluido Nasal.

ABSTRACT

Allergic rhinitis (AR) represents a global health problem and its prevalence has increased in the last years. The aim of this study is to evaluate the cytokine profile in nasal lavage fluid and the clinical alterations in children with AR after different drugs treatment. This is a prospective randomized open study; twenty-eight children aged from six to twelve years with moderate persistent AR were selected and randomly distributed in three groups of treatment during four weeks with nasal corticosteroid (mometasone), anti-leukotriene (montelukaste), and antihistamine (desloratadine). A daily symptoms score card was filled and the parent's perception of improving was verified. Samples of nasal lavage fluid, before and after treatment, was collected for measuring IL-5, IFN- γ , IL-10 e TGF- β by immunoassay (ELISA). There are no differences in symptoms by daily score cards, although all parents referred good or excellent improvement of symptoms perception, with significant difference favorable to mometasone group ($p < 0.05$). Only the group treated with mometasone showed a reduction in IL-5 levels. There are no differences in the levels of IFN- γ and TGF- β , while IL-10 levels were above the detection limits. It can be concluded that the group treated with mometasone showed improvement of clinical symptoms as well as reduction in IL-5 levels in the nasal lavage fluid of children with allergic rhinitis.

Key-words: Allergic Rhinitis, Cytokines, Desloratadine, Mometasone, Montelukaste, Nasal Fluid

1. Introdução

1.1. Alergia e Atopia

O termo “alergia” vem do grego “Allos”, que significa alteração do estado original, e foi utilizado pela primeira vez em 1906, por Clemens Von Pirquet, para designar “uma capacidade alterada do organismo de reagir a uma substância estranha”. Tratava-se de uma definição extremamente ampla que incluía todas as reações imunológicas. Atualmente alergia é definida de modo mais restrito, como uma parte de uma classe de respostas do sistema imune, denominadas reações de hipersensibilidade (JANEWAY, et al., 2002).

O termo hipersensibilidade é utilizado para descrever uma resposta imune adaptativa que ocorre de forma exagerada ou inapropriada (ROITT et al., 2006). A classificação das reações de hipersensibilidades segundo Gell e Coombs (1968) são divididas em tipos I, II, III e IV. Johansson et al. (2004) têm preconizado utilizar o termo hipersensibilidade para descrever objetivamente os sinais e sintomas iniciados pela exposição a um estímulo definido em uma dose tolerada por indivíduos normais. A alergia é uma reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos específicos. Quando outros mecanismos podem ser comprovados, como na hipersensibilidade à aspirina, o termo hipersensibilidade não alérgica deve ser utilizado (JOHANSSON, et al., 2004).

Dessa forma, no ano de 2004 a Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) definiu alergia como sendo uma reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos, podendo ser mediada por anticorpos ou por células. Na grande maioria dos casos, o anticorpo responsável pela reação alérgica pertence ao isotipo IgE, podendo

estes indivíduos ser referenciados como sofrendo de uma alergia mediada por IgE. Na alergia não IgE mediada, o anticorpo pode pertencer ao isotipo IgG ou ser desencadeada por células, principalmente os linfócitos (JOHANSSON, et al., 2004).

O conceito de atopia foi introduzido para descrever fenômenos alérgicos de natureza familiar e hereditária data de 1923, com Coca e Cooke que o utilizaram para designar um grupo de doenças que apresentavam, em comum, uma reação a determinadas substâncias que eram inertes a maioria dos indivíduos. Posteriormente, o mecanismo fisiopatológico foi associado às reações de hipersensibilidade do tipo I, nas quais os indivíduos apresentavam testes cutâneos positivos para aeroalérgenos e história familiar de asma e/ou rinite e/ou dermatite atópica. A definição proposta por Johansson et al. (2004) descreve que atopia é uma tendência pessoal ou familiar para a produção de anticorpos IgE em resposta a doses intermediárias de alérgenos, normalmente proteínas, que como consequência podem conduzir ao desenvolvimento de doenças como a asma, rinoconjuntivite, ou a síndrome eczema/dermatite atópica. Sendo assim, os termos “atopia” e “atópico” são exclusivamente reservados para descrever o risco e a predisposição.

Asma e rinite alérgica são as manifestações mais comuns de atopia e de doença clínica após exposição a alérgenos do meio ambiente, enquanto dermatite atópica é menos freqüente. Por outro lado, indivíduos atópicos, ou seja, produtores de IgE específica a alérgenos, podem ser assintomáticos (TERR, 1997).

De acordo com o ARIA (Rinite Alérgica e seu Impacto sobre a Asma), a rinite alérgica (RA) é definida clinicamente como uma inflamação nasal e é

caracterizada por sintomas nasais que incluem rinorréia anterior ou posterior, espirros, obstrução nasal e/ou prurido nasal. Esses sintomas ocorrem durante dois ou mais dias consecutivos por mais de 1 hora na maioria dos dias. A RA é a forma mais comum de rinite não infecciosa e está associada com a resposta imune IgE mediada ou hipersensibilidade tipo I contra alérgenos, e ainda, é frequentemente associada a sintomas oculares e paranasais (BOUSQUET et al., 2001; BOUSQUET et al., 2008).

1.2. Epidemiologia

Nos últimos anos, o aumento progressivo verificado na prevalência e morbidade das doenças alérgicas respiratórias vem chamando a atenção de pesquisadores no mundo todo. Apesar dos progressos na compreensão dos mecanismos fisiopatológicos envolvidos e do maior e melhor arsenal terapêutico disponível, acredita-se que a mudança no estilo de vida das populações justifique esse aumento (SETTIPANE; HAGY e SETTIPANE, 2001). A alergia se tornou um dos maiores problemas de saúde em muitas sociedades modernas, onde sua prevalência aumentou em até 34% em crianças e 16,3% em adultos, entre as décadas de 60 e 90 (WOOLCOCK, 2001). Atualmente, os indivíduos que moram em grandes cidades permanecem até 95% do seu tempo em ambientes fechados (residência, escritórios, escolas, automóveis, cinemas, etc), aumentando o período de exposição a determinados alérgenos presentes nesses locais (SETTIPANE; HAGY e SETTIPANE, 2001).

A “Hipótese da Higiene” é uma teoria que tenta explicar esse aumento da prevalência das doenças alérgicas, na qual se acredita que a resposta

imunológica da criança ocorra por um processo de seleção dos linfócitos TH1 e TH2, influenciado por alérgenos ambientais, poluentes, exposição à fumaça do cigarro, infecções naturais e utilização de vacinas. Neste contexto, o recém nascido apresenta um discreto predomínio TH2, porém com o crescimento ocorre um amadurecimento e conseqüente equilíbrio da resposta TH1/TH2. A eficiência desse processo é geneticamente determinada, porém, sofre influência de vários fatores como o aleitamento materno, exposição a infecções e o ambiente onde a criança vive (HERTZEN, 1998). Diversos trabalhos realizados corroboram essa hipótese enquanto outros mostram dados contraditórios, demonstrando que o aumento dessa prevalência necessita de maiores conhecimentos para sua melhor compreensão (BOUSQUET et al., 2008).

No Brasil em estudo realizado pelo comitê *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) grupo brasileiro, observou-se uma prevalência média de rinite de 25,7% em grupos de crianças com idade entre 6-7 anos e 29,6% entre adolescentes com idade de 13-14 anos (SOLE et al., 2006). Utilizando uma estimativa conservadora, por meio de dados dos estudos de prevalência, a rinite alérgica deve atingir aproximadamente 500 milhões de pessoas, sendo acima de 100 milhões na Europa e América do Norte, acima de 150 milhões na região da Ásia do Pacífico, acima de 100 milhões na Índia, Paquistão e países vizinhos, acima de 75 milhões na América Latina, acima de 30 milhões na África e acima de 50 milhões nos demais países (BOUSQUET et al., 2008).

Embora a RA seja uma doença de baixa mortalidade, suas complicações como sinusites, disfunção da trompa auditiva, distúrbios do sono e respiração

bucal crônica, além do seu impacto na asma, resulta em um alto custo financeiro (MELTZER, 2001). Foram estimados gastos em torno de 1,5 a dois bilhões de dólares com custos diretos e indiretos (medicamentos, cuidados ambulatoriais, absenteísmo escolar e restrição das atividades diárias) somente nos Estados Unidos (FINEMAN, 2002). Em outro estudo nos Estados Unidos, o custo médico direto com a rinite alérgica excedeu três bilhões de dólares em 1996, com um custo adicional de quatro bilhões de dólares resultantes das comorbidades (NASH; SULLIVAN e MACKOWIAK, 2000).

Dados mais recentes do custo anual com a rinite alérgica, publicados em 2004 com dados referentes a 2003, estimam cifras entre dois e cinco bilhões de dólares (REED; LEE e McCRORY, 2004). Dados mundiais recentes indicam que esses custos chegam à cifra de 5,3 bilhões de dólares (SCHOENWETTER et al., 2004). A grande variação das estimativas pode ser atribuída às diferenças na identificação dos pacientes com rinite alérgica, diferenças na avaliação dos custos, limitações associadas à disponibilidade de dados e dificuldades na calcular os custos indiretos, como os associados à redução da produtividade (BOUSQUET et al., 2008).

Segundo Lamb et al. (2006), as alergias são as principais causas de absenteísmo, e conseqüente redução de produtividade dos trabalhadores norte-americanos. Os prejuízos financeiros, decorrentes da perda de produtividade, podem chegar a 593 dólares, anualmente, por trabalhador que sofre de rinite alérgica. Em contrapartida, as perdas com diabetes e doenças coronarianas alcançam, respectivamente, 95 e 40 dólares. Os altos custos diretos e indiretos da rinite alérgica mostram a importância dessa doença para a saúde pública.

1.3. Fisiopatologia da Rinite Alérgica

A RA é classicamente considerada um resultado de uma alergia IgE mediada com uma inflamação nasal de intensidade variável. Células, mediadores, citocinas, quimiocinas, neuropeptídeos, bem como as moléculas de adesão, todos cooperando em uma complexa rede. As manifestações clínicas e patológicas incluem edema da mucosa, infiltração de leucócitos com abundância de eosinófilos, secreção de muco, tosse, coriza e dificuldade para respirar (SKONER, 2001).

Numa reação de hipersensibilidade imediata, a produção de IgE resulta de uma complexa interação entre células B, células T, mastócitos e basófilos, envolvendo a presença de citocinas, tais como interleucina (IL)-4, IL-13 e IL-18, bem como a interação entre as superfícies de células T e B por meio de moléculas de adesão. Uma atividade do perfil de células TH2 e uma regulação negativa do perfil TH1 são necessárias para direcionar a resposta imune para a síntese de IgE e o recrutamento, maturação, sobrevivência e função efetora de células acessórias como os eosinófilos, basófilos e mastócitos (BOUSQUET et al., 2008).

A primeira fase do processo de hipersensibilidade imediata, conhecido como sensibilização, consiste na exposição do alérgeno em um indivíduo geneticamente predisposto; esse alérgeno é então processado pela célula apresentadora de antígeno (APC), resultando na formação de peptídeos que são apresentados ao receptor de célula T em associação com moléculas do complexo principal de histocompatibilidade (MHC) classe II (MARONE, 1998). Nesses indivíduos predispostos, ocorre um desequilíbrio na ativação linfocitária, em virtude da presença de citocinas específicas, IL-4, IL-13 e IL-18,

que determinam um predomínio da ativação de linfócitos auxiliares tipo TH2. Esses linfócitos por sua vez, promovem a produção de outras citocinas, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-13, que vão mediar a produção de anticorpos IgE específicos para esse alérgenos, e ainda promover o recrutamento de células inflamatórias, especialmente os eosinófilos (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

Os anticorpos da classe IgE alérgeno-específicos sintetizados em resposta aos alérgenos do ambiente se tornam fixos aos receptores de alta afinidade da cadeia ϵ da IgE (Fc ϵ RI) presente em mastócitos e basófilos. A presença dos Fc ϵ RI é modulada positivamente pela IgE, o que significa que quanto mais IgE produzida, maior o número de receptores nos quais as IgE irão se ligar. Mediante uma nova exposição ao antígeno, o mesmo liga de forma cruzada a IgE complexada aos mastócitos levando a liberação de substâncias que são responsáveis pela sintomatologia e inflamação nasal nos pacientes com rinite alérgica (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

A ativação de mastócitos resulta em três tipos de resposta biológica: secreção do conteúdo pré-formado de seus grânulos por um processo regulado de exocitose, como a histamina, proteases e hidrolases ácidas; síntese e secreção de mediadores lipídeos (leucotrienos, prostaglandinas, fator de agregação plaquetária, entre outros) e secreção de citocinas como o TNF- α , IL-1, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, GM-CSF, MIP-1 α , importantes na progressão e manutenção do processo inflamatório no local acometido (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

Aproximadamente 50% dos pacientes com RA manifestam as reações tardias, que ocorrem entre 4 a 6 horas após a exposição a um alérgeno. Os sintomas principais da fase tardia da resposta alérgica são a hipersecreção e a

obstrução nasal, apesar de ocorrerem prurido e espirros. Essa resposta tardia envolve o recrutamento de outras células efectoras, principalmente dos linfócitos TH2, eosinófilos e basófilos, que contribuem para a imunopatologia da resposta alérgica. Estas células liberam quimiocinas para os tecidos locais e na circulação sistêmica, que induzem a quimiotaxia dos eosinófilos. Quimiocinas idênticas ou similares também estimulam mastócitos e basófilos (JANEWAY et al., 2002).

Estudos de células que infiltram a mucosa nasal durante a estação polínica em pacientes com RA com sensibilização a pólenes mostram que existe um aumento no número de várias células inflamatórias e que esse fato se relaciona com a gravidade dos sintomas e a hiperreatividade nasal não específica. Eosinófilos são quase sempre encontrados na mucosa entre as células epiteliais não descamadas, na submucosa e na secreção nasal. Mastócitos estão presentes em número aumentado no epitélio e na submucosa, mas eles estão freqüentemente degranulados. Além dessas, as células T CD4+, macrófagos, fibroblastos e células de Langerhans-like (CD1+) também estão em número aumentado durante a estação polínica. Nos pacientes com sensibilização por aeroalérgenos intradomiciliares (ou de ambientes fechados) a eosinofilia e a presença de mastócitos na mucosa nasal não é uma característica permanente e depende da exposição aos alérgenos (BOUSQUET et al., 2008).

Apesar de a inflamação ser semelhante na asma e na rinite alérgica, o conhecimento sobre o remodelamento nasal ainda é pequeno, e sua extensão patológica bem como suas conseqüências clínicas podem ser diferentes daquelas encontradas no pulmão. O dano epitelial é apenas mínimo na mucosa

nasal de pacientes com rinite alérgica. Entretanto, uma metaplasia das células epiteliais é observada em pacientes sofrendo de rinite persistente. Como a mucosa nasal e bronquial tem origem embriológica diferente, é proposto que a persistência de genes fetais estejam envolvidas com as diferenças observadas no remodelamento nasal e bronquial (BOUSQUET et al., 2008).

Em pacientes que não apresentam a predisposição genética, ou seja, não alérgicos, durante a apresentação do antígeno ao linfócito TH0, existe um predomínio de IL-12 e/ou interferon-gama (IFN- γ), que leva a diferenciação predominante dos linfócitos para uma resposta conhecida com perfil de citocinas do tipo 1 (TH1), com conseqüente estimulação de macrófagos e linfócitos T CD8 e produção de outras subclasses de imunoglobulina. Sem a formação e presença IgE específica, não ocorre a ocupação dos receptores de mastócitos e o processo inflamatório do quadro alérgico não se inicia (JANEWAY, et al., 2002).

1.4. Classificação

A rinite alérgica é subdivida em intermitente e persistente, de acordo com a duração dos sintomas conforme a recomendação do ARIA. Em relação à gravidade, a RA pode ser classificada em leve ou moderada/grave, de acordo com a gravidade dos sintomas e sua interferência na vida do paciente, conforme descrito abaixo (BOUSQUET et al., 2001; BOUSQUET et al., 2008).

- Intermittente: quando os sintomas estão presentes por menos que quatro dias por semana ou por menos que quatro semanas;

- Persistente: quando os sintomas estão presentes por mais que quatro dias por semana e por mais de quatro semanas;
- Leve:
 - o Sono normal
 - o Atividades diárias normais
 - o Escola ou trabalho normais
 - o Sem sintomas inoportunos
- Moderada-grave: quando um ou mais destes itens estão presentes:
 - o Sono anormal
 - o Prejuízo de atividades diárias como esporte ou lazer
 - o Problemas na escola e no trabalho
 - o Sintomas inoportunos

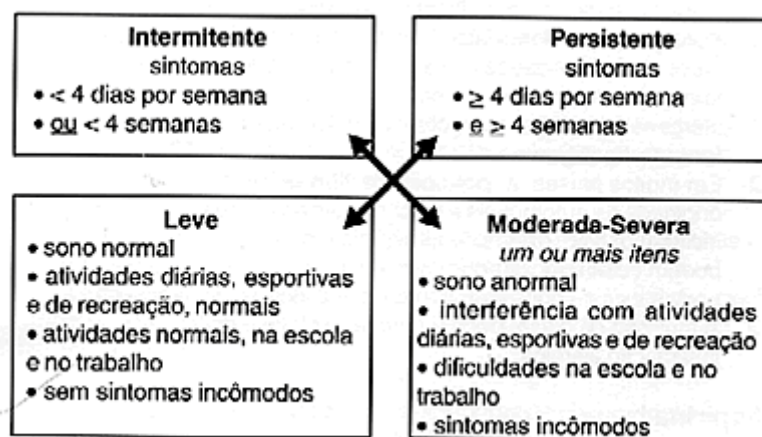


Figura 1.0 – Classificação da Rinite Alérgica segundo o ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma). FONTE: Bousquet et al., 2001.

1.5. Tratamento

O tratamento da rinite alérgica tem como objetivo melhorar a função nasal e a qualidade de vida do paciente. Atualmente, o tratamento compreende a educação do paciente, o tratamento farmacológico e a imunoterapia específica (PLATTS-MILLS et al., 2000; BOUSQUET et al., 2001).

A educação do paciente tem como objetivo trazer o conhecimento sobre sua doença, de forma que esse entendimento possa contribuir com a adesão do paciente ao tratamento proposto. Um ponto importante dessa educação se refere ao controle de aeroalérgenos do ambiente. Apesar do consenso geral que esse controle ambiental leve a uma melhora dos sintomas, existem poucas evidências que dão suporte ao uso de medidas físicas ou químicas isoladas. O uso de capas para colchão ou filtros como intervenções isoladas para pacientes com alergia a ácaros ou animais domésticos pode não ser totalmente eficaz. Estudos realizados em ambientes controlados, como em hospitais ou a mudança de pacientes para locais de alta altitude, onde a concentração acarina é extremamente reduzida se mostraram altamente eficazes para o controle das doenças alérgicas, em especial por se tratarem de pacientes com asma grave IgE-mediada (PLATTS-MILLS et al., 1982; VERVLOET et al., 1982; BONER et al., 1993; PERONI et al., 1994). Estudos com desenho metodológico mais adequado para avaliação do controle ambiental são ferramentas necessárias para uma melhor compreensão do real valor das medidas. Como existe a relação causal entre exposição e sintomas, apesar das evidências serem fracas, ainda são consideradas importantes as ações de controle ambiental para uma estratégia global para o tratamento do paciente com alergia (SEGUNDO et al., no prelo).

O tratamento farmacológico da rinite alérgica deve levar em conta diversos fatores para sua realização, como: eficácia, segurança, custo-benefício, preferência do paciente, aderência ao tratamento, controle da doença e presença de co-morbidades. A eficácia das medicações pode diferir entre os pacientes (BOUSQUET et al., 2008).

As classes de medicamentos utilizadas para o tratamento da RA são os anti-histamínicos, corticosteróides, cromonas, descongestionantes, antileucotrienos e anticolinérgicos, cuja escolha do tratamento dependerá de vários fatores citados anteriormente. Estudos têm verificado a eficácia relativa dessas medicações para RA e têm encontrado que os corticosteróides intranasais são os mais efetivos.

Os corticosteróides intranasais são os medicamentos disponíveis mais eficazes no tratamento da rinite alérgica e também da não alérgica (WEINER; ABRAMSON e PUY, 1998; YANEZ; RODRIGO, 2002). Esses medicamentos atingem altas concentrações locais e podem alcançar os receptores do sítio da mucosa nasal com um mínimo risco de efeitos adversos (FOKKENS et al., 1997). Esse grupo de fármacos é eficaz no controle de todos os sintomas da rinite alérgica e dos sintomas oculares (SCHENKEL, 2003; BERNSTEIN et al., 2004). Se a congestão nasal estiver presente ou se os sintomas são muito freqüentes, os corticosteróides intranasais são as drogas de primeira escolha no tratamento (BHATIA et al., 2005; BERGER; NAYAK E STAUDINGER, 2005; BOUSQUET et al., 2006; RIBEIRO et al., 2006; BOUSQUET et al., 2008).

Os bloqueadores H1 ou anti-histamínicos são medicações que bloqueiam a histamina ao nível dos receptores H1. Sendo assim, os anti-histamínicos orais são efetivos contra os sintomas mediados pela histamina

como a rinorréia, espirros, prurido nasal e sintomas oculares, mas são menos efetivos na congestão nasal (BOUSQUET et al., 2006). Os anti-histamínicos intranasais são efetivos no sítio de sua administração e reduzem o prurido, os espirros, o corrimento nasal e a congestão nasal. Iniciam seus efeitos rapidamente, com cerca de 20 minutos da administração. Não possuem boa ação ocular, a menos que aplicados por essa via. Estudos têm demonstrado inibição da cascata de eventos que inicia e propaga a inflamação alérgica, entre eles:

- liberação das citocinas pró-inflamatórias, como IL-4, IL-6, IL-8, IL-13;
- liberação de importantes quimiocinas pró-inflamatórias;
- produção do ânion superóxido pelos neutrófilos polimorfonucleares ativados;
- adesão e quimiotaxia de eosinófilos;
- expressão de moléculas de adesão, como a P-selectina;
- liberação de histamina, prostaglandina (PGD₂) e leucotrienos dependentes de anticorpos IgE (MELTZER et al., 2006).

Entretanto, os corticosteróides nasais são significativamente superiores aos anti-histamínicos, tanto tópicos quanto orais, no controle dos sintomas, particularmente da congestão nasal (BOUSQUET et al., 2008).

Uma outra classe de medicamentos utilizados, os antagonistas dos receptores de leucotrienos, ou simplesmente antileucotrienos. Leucotrieno é nome dado à família de ácidos eicosatetraenóicos poli-insaturados que são formados por ação enzimática na camada fosfolipídica de uma variedade de células alvo-ativadas, dentre elas, neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos, células epiteliais e células endoteliais vasculares. Os leucotrienos têm papel fundamental na patogênese da RA, pois modulam a produção de

células inflamatórias e sua adesão ao epitélio do tecido local. Assim, os antileucotrienos bloqueando os receptores leucotrienos responsáveis por essa resposta são mais efetivos que o placebo, equivalente aos anti-histamínicos orais e inferior aos corticosteróides nasais no tratamento da rinite alérgica (PETER-GOLDEN; HENDERSON, 2005; BOUSQUET et al., 2008).

As outras drogas que previamente eram usadas no tratamento da rinite alérgica não apresentam relação custo-benefício adequada, com alto custo relativo ao benefício e estão deixando de ser utilizadas. A atualização do ARIA publicada no ano de 2008 orienta o tratamento farmacológico de acordo com os fatores descritos anteriormente e, sistematicamente é detalhado na figura 2.0.

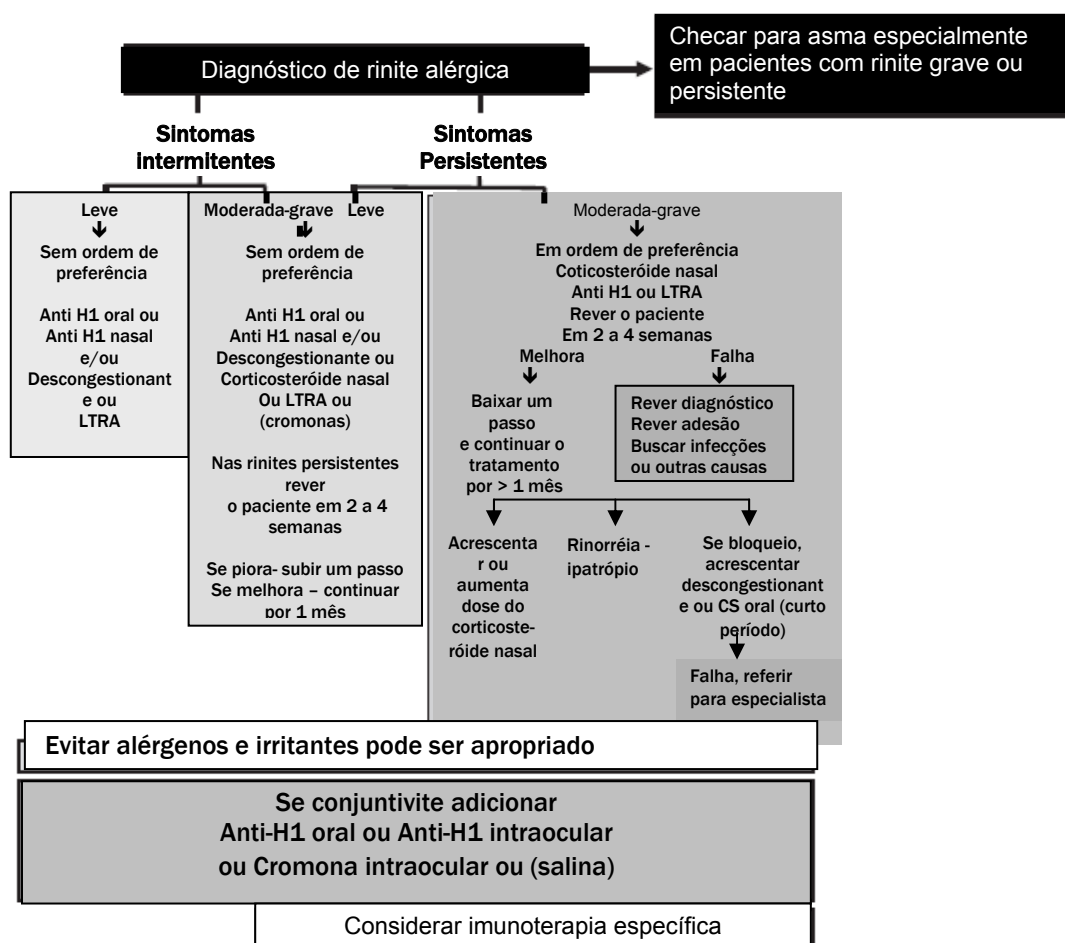


Figura 2.0 – Tratamento da Rinite Alérgica segundo o ARIA atualização de 2008 com modificações (tradução). FONTE: Bousquet et al., 2008.

1.6. Medicações e alterações locais na rinite alérgica

Uma vez que a rinite alérgica leva a um processo inflamatório local, espera-se que o tratamento farmacológico possa reduzir esse evento inflamatório. Estudos iniciais sobre a inflamação alérgica utilizavam biópsias da mucosa nasal para avaliação e conhecimento desse processo inflamatório. A utilização do fluido de lavado nasal tornou a avaliação desse processo inflamatório um procedimento menos invasivo, possibilitando um acesso mais seguro ao sítio nasal.

Na década de 70, Schorn e Hochstrasser (1976) após estudos com enzimas na secreção nasal sugeriram que era possível diferenciar entre rinites alérgicas, virais, bacterianas ou atróficas por meio do estudo das enzimas desidrogenase láctica (DHL) e da creatina fosfoquinase (CPK). Posteriormente na década de 80, foi demonstrada a liberação de histamina e derivados do ácido araquidônico, particularmente os leucotrienos C4 e prostaglandina D2 (BISGAARD et al., 1988; MIADONNA et al., 1988). Em seguida, os estudos passaram a investigar os mediadores da inflamação liberados pelo eosinófilos, tais como a proteína básica principal, a proteína catiônica eosinofílica e a neurotoxina derivada do eosinófilo no fluido nasal e pela primeira vez, foi verificado o efeito de uma droga sobre esses mediadores, um corticosteróide oral (BASCOM et al., 1989; SVENSSON et al., 1990). Em seguida, foi verificado que o uso do corticosteróide tópico intranasal reduzia o aumento de proteína catiônica eosinofílica encontrado após a exposição aos alérgenos em pacientes com rinite alérgica (LOZEWICZ et al., 1992) ou ainda os fatores associados à liberação de histamina (SIM et al., 1992).

Em 1994 surgiu a primeira publicação com a quantificação de IL-5 em fluido nasal de pacientes com rinite alérgica, mostrando sua elevação em comparação com pacientes não alérgicos, bem como a expressão aumentada de RNA mensageiro para IL-5 em biópsias de mucosa nasal desses pacientes (TERADA et al., 1994). Em 1997, foi descrito o aumento de IL-8 no fluido nasal após a exposição alergênica em pacientes com RA, sendo proposta sua ação na conexão para o recrutamento de células inflamatórias para o sítio nasal (GOSSET et al., 1997). Um estudo publicado nesse mesmo ano após análise de citocinas IL-4, IL-5, IL-10 e IFN- γ no fluido nasal em crianças com rinite sazonal, verificou apenas o aumento significativo de IL-4 e IL-10 nos indivíduos atópicos quando comparado aos controles durante a estação polínica, e sugeriu que indivíduos atópicos e não atópicos respondem com perfis diferentes à exposição aos pólenes (BENSON et al., 1997). Outro estudo interessante avaliou os níveis de citocinas IL-1, IL-4, IL-5, IL-6 e IL-8 no fluido nasal de pacientes após desafio com alérgeno, comparando o uso da mometasona e placebo, verificando redução significativa dos níveis de IL-6 e IL-8 na reação tardia, além de menor liberação de histamina na fase aguda, sugerindo efeito protetor após aplicação de mometasona por inibição da conexão da fase aguda com a fase tardia mediada por essas citocinas (FRIERI et al., 1998).

No ano seguinte, Benson et al. (1999) publicaram um estudo onde foram realizadas as dosagens de IL-5 e de IL-8 no fluido nasal de crianças com rinite alérgica sazonal, antes e durante a estação polínica, sendo verificado o aumento de IL-5 durante o último período bem como o decréscimo nos seus níveis com o uso de um corticosteróide tópico nasal. Mais recentemente, foram

publicados 2 estudos mostrando a efetividade da budesonida e da fluticasona intranasal, respectivamente, em pacientes com rinite alérgica sazonal, por meio da redução de sintomas, IL-5 e IL-13 após uma única dose da medicação e ainda, de forma mais acentuada após uma semana de tratamento, com redução de IL-4, IL-5 e IL-13, comparado a exposição a pólenes com e sem pré-tratamento com o fármaco (ERIN et al., 2005a; ERIN et al., 2005b).

Ciprandi et al. (2004) publicaram um estudo demonstrando o efeito da desloratadina e da levocetirizina em pacientes com rinite alérgica sazonal, com redução nos níveis de IL-4 para ambos os tratamentos e de IL-8 apenas no grupo tratado com levocetirizina.

Vários estudos com drogas anti-histamínicas, outros com corticosteróides intranasais e três estudos com antileucotrienos foram publicados nesse período, com a análise do processo inflamatório nasal por meio de proteínas eosinofílicas, liberação de histamina, liberação de óxido nítrico, entre outros, todos demonstrando redução no processo inflamatório e a efetividade das drogas (BOUSQUET et al., 2008).

A partir desses estudos, a atualização do ARIA em 2008 coloca como opções de tratamento para os quadros de rinite alérgica persistente moderada a grave, as classes de drogas corticosteróides intranasais, anti-histamínicas e os antileucotrienos, nessa ordem de preferência. A decisão de qual droga utilizar deve ser baseada nos quesitos mencionados ao início da seção tratamento.

Publicações relativas ao perfil de citocinas no fluido nasal de pacientes com rinite alérgica persistente são escassos na literatura. Além disso, estudos verificando o efeito de drogas como os antileucotrienos nesse perfil de citocinas

no sítio nasal ainda não foram publicados. A literatura também é escassa em apresentar as alterações de citocinas em tratamentos com anti-histamínicos. Apenas os corticosteróides intranasais apresentam um número maior de estudos sobre sua ação no perfil de citocinas nasais, mas mesmo assim são poucos nos quadros de rinite persistente.

A melhora clínica dos pacientes com rinite alérgica em uso de medicamentos e inclusive qual a droga de maior eficácia já é estudada (BOUSQUET et al., 2008). A avaliação do perfil de citocinas é uma ferramenta que permite conhecer melhor a mudança no padrão de resposta imunológica induzido pela farmacoterapia. Devido ao escasso conhecimento do que acontece em nível local com o processo inflamatório desses pacientes com rinite alérgica submetidos a diferentes regimes de tratamento farmacológico, justifica-se a realização deste trabalho, com a finalidade de fornecer subsídios para melhor compreensão da atuação das drogas e a mudança que elas promovem na inflamação alérgica em nível molecular.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral

Analisar as alterações no perfil de citocinas no fluido de lavado nasal e as alterações clínicas em crianças com rinite alérgica submetidas ao tratamento com mometasona, montelucaste ou desloratadina.

2.2. Objetivos Específicos

- Determinar os níveis das citocinas IFN- γ , IL-5, IL-10 e TGF- β no fluido de lavado nasal de crianças com rinite alérgica, antes e após tratamento com mometasona, montelucaste ou desloratadina.
- Analisar as alterações nos sintomas de rinite alérgica dos pacientes durante o período de tratamento por meio de escores dos sintomas diários e percepção de melhora pelos pais.

3. Material e Métodos

3.1. Considerações Éticas

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (Anexo A). Os responsáveis pelos pacientes participantes do estudo foram orientados sobre a pesquisa e sua concordância em participar do estudo foi obtida por meio da assinatura de um Termo de Consentimento livre e esclarecido (Anexo B) por um dos pais ou seu responsável legal.

Posteriormente, o responsável pelo paciente foi submetido a um questionário clínico (Anexo C) com perguntas objetivas sobre a sintomatologia clínica da criança. Além disso, foram orientados em relação aos procedimentos propedêuticos e terapêuticos relativos ao protocolo a ser realizado. O Termo de Consentimento e o questionário foram aplicados pelo mesmo pesquisador (F.A.G.), com o propósito de obter uma história pessoal e familiar condizente com os aspectos clínicos da rinite alérgica.

3.2. Casuística

Trata-se de um estudo prospectivo, aberto, randomizado e terapêutico, realizado no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), no período de junho de 2005 a junho de 2007. As crianças atendidas nesse período, em primeira consulta, que preencheram os seguintes critérios de inclusão: (1) idade entre seis e doze anos, (2) história de rinite alérgica persistente moderada, segundo normas estabelecidas pelo ARIA (BOUSQUET et al., 2001) e examinadas por dois médicos pediatras para confirmação do

diagnóstico clínico, (3) teste cutâneo de puntura (TCP) positivo para aeroalérgenos de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*), associados ou isoladamente foram consideradas para a participação no estudo.

Os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) pacientes com diagnóstico de asma persistente; (2) pacientes com alterações da anatomia nasal; (3) uso de medicações anti-histamínicas, corticosteróides orais ou inalatórios, cromonas ou antileucotrienos nas últimas três semanas da consulta; (4) infecções ou intercorrências próprias da doença alérgica com necessidade de aumento das doses dos medicamentos propostos no estudo; (5) uso das medicações de outros grupos ou de classes similares para o controle das intercorrências durante o estudo.

Os pacientes que preencheram os critérios de inclusão foram submetidos às seguintes etapas:

1. Preenchimento de um questionário clínico – *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* - ISAAC (Anexo C);
2. Preenchimento de um diário de sintomas (Anexo D);
3. Realização de testes cutâneos de leitura imediata tipo puntura (Anexo E);
4. Coleta de amostras de sangue e fluido de lavado nasal para determinação dos níveis de IgE sérica total, número de eosinófilos do sangue periférico e níveis de citocinas no fluido de lavado nasal dos pacientes, no dia da primeira consulta e do fluido nasal isoladamente após quatro semanas do uso das medicações;

5. Orientação aos pais ou responsáveis para realizar controle ambiental;
6. Distribuição dos pacientes, por sorteio, em três grupos para o uso de medicações, as quais foram fornecidas pelos pesquisadores, para quatro semanas de tratamento:
 - I. corticosteróide nasal (mometasona) – 1 jato/50 µg/narina, 1x/dia;
 - II. antileucotrieno (montelucaste) – 1 comprimido/5 mg, via oral, 1x/dia;
 - III. anti-histamínico (desloratadina) – 5 ml/5mg, via oral, 1x/ dia.

3.3 Diário de Sintomas

Os responsáveis pelas crianças foram orientados a realizarem anotação dos sintomas de rinite alérgica (obstrução nasal, prurido, espirros e rinorréia) em um diário, segundo protocolo anteriormente descrito (FRANKLAND; WALKER, 1975; OLIVEIRA et al., 1996; PULLERITS et al., 2002).

Para a obstrução nasal, foram estabelecidos escores entre 0 e 4, sendo:

0: respiração livre;

1: discreta dificuldade em respirar pelo nariz;

2: moderada dificuldade em respirar pelo nariz;

3: acentuada dificuldade em respirar pelo nariz;

4: respiração nasal impossível.

Para os demais sintomas, os escores de 0 a 4 indicaram:

0: nenhum;

1: pouco;

2: moderado;

3: importante;

4: muito importante.

Adicionalmente, os pais ou responsáveis foram questionados, ao final do experimento, sobre a percepção da melhora ou não dos sintomas durante o uso da medicação (SOLE; MINITI e JEN, 2002; TWOREK et al., 2007). Para essa avaliação foram atribuídos os conceitos:

Ótimo: melhorou-se muito;

Bom: se houve melhora, mas ainda persistiram alguns sintomas;

Regular: se houve uma discreta melhora;

Ruim: se não houve melhora ou se ocorreu piora.

3.4. Teste cutâneo de puntura (TCP)

O TCP foi realizado pelo mesmo pesquisador (F.A.G.), de acordo com as orientações da Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica – EAACI (1993), como descrito anteriormente por Ownby (1988).

Para a realização do TCP, foram utilizados os seguintes extratos alergênicos padronizados (ALK-ABELLÓ, Madrid, Espanha) de ácaros (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *B. tropicalis*), de baratas (*Blattella germanica* e *Periplaneta americana*), de fungos do ar (mistura e/ou fungos específicos) e epitélios de cão e gato. As punturas foram realizadas na face interna do antebraço, sobre as microgotas de cada extrato alergênico, com auxílio de lancetas apropriadas, sendo usado um puntor para cada extrato alergênico investigado. As microgotas se distanciaram entre si no mínimo de 3 cm. O controle positivo foi realizado com cloridrato de histamina (1 mg/ml) (IPI/ASAC Brasil, São Paulo, Brasil) diluído em solução salina fisiológica com glicerol a

50%, e o controle negativo foi realizado com o diluente dos extratos alergênicos (IPI/ASAC Brasil, São Paulo, Brasil). A leitura do teste foi realizada com régua graduada em mm após 15 minutos e uma pápula com diâmetro médio maior que 3 mm do que aquela do controle negativo foi considerada como TCP positivo.

3.5. Coleta de fluido de lavado nasal

Para a coleta do fluido nasal, foi utilizada a técnica descrita por Kovalhuk, Rosário e Carvalho (2001), já validada para o uso em crianças. Cada paciente foi mantido com a cabeça em extensão de cerca de 30 graus, fazendo a oclusão da rinofaringe com o palato mole. Instilou-se de forma fracionada 5,5 ml de solução salina fisiológica (0,9%) em cada narina; após 10 segundos, o paciente realizou a flexão da cabeça e o material foi coletado em um tubo cônico graduado, mantido sob gelo e então registrado o volume da coleta.

Após a coleta, o material foi homogeneizado por agitação e centrifugado a 4°C (3000 rpm/5 minutos). As amostras do sobrenadante foram armazenadas a -70°C, até a dosagem de citocinas.

3.6. Coleta de amostras de sangue

Em paralelo à coleta de amostras do fluido de lavado nasal, também foram coletadas amostras de sangue (volume de 5 ml) foram coletadas de cada paciente antes do tratamento, utilizando tubos *Vacutainer* (*Precision Glide/Becton Dickson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, NJ, EUA*) e agulhas (25 x 7 mm) para punção venosa na região do antebraço. As amostras de sangue foram centrifugadas durante 10 minutos a 1.000 x *g* e os soros obtidos

foram distribuídos em alíquotas e armazenados a – 20°C até a dosagem de IgE sérica total. Adicionalmente, amostras de sangue foram coletadas em tubos apropriados para a contagem de eosinófilos do sangue periférico.

3.7. ELISA para dosagem das citocinas IFN- γ , IL-5, IL-10 e TGF- β em sobrenadante do fluido de lavado nasal.

Os sobrenadantes do fluido de lavado nasal foram analisados quanto à presença das citocinas IFN- γ , IL-5, IL-10 e TGF- β por meio de ELISA de duplo anticorpo, segundo protocolo recomendado pelos fabricantes (R&D Systems, Minneapolis, EUA).

Microplacas de poliestireno de alta afinidade com 96 poços (Corning-Costar, Laboratory Sciences Company, NY, EUA), foram sensibilizadas (50 μ l/poço) com os respectivos anticorpos monoclonais de captura, anti-IFN- γ (4 μ g/ml), anti-IL-5 (2 μ g/ml), anti-IL-10 (2 μ g/ml) e anti-TGF- β (2 μ g/ml), diluídos em PBS. As placas foram incubadas em câmara úmida por aproximadamente 18 horas à temperatura ambiente.

Em seguida, as placas foram lavadas por três vezes com PBS contendo Tween 20 (Polyoxyethylene-sorbitan monolaurate – Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, EUA) a 0,05% (PBS-T), e subsequentemente bloqueadas (100 μ l/poço) com PBS adicionado de soroalbumina bovina (BSA – Sigma Chemical Co.) a 1% para IL-5 e IL-10, com PBS + BSA a 1% acrescido de NaN₃ (azida sódica) para IFN- γ e 0,05% de Tween 20 em PBS com 0,05% de NaN₃ para TGF- β por 1 h em temperatura ambiente.

Após o bloqueio, as placas foram novamente lavadas (3X) com PBS-T e incubadas com os sobrenadantes do fluido de lavado nasal (50 μ l/poço) não

diluídos, em duplicata. Paralelamente, foram realizadas curvas padrões com a respectiva citocina humana recombinante, em diluições duplas seriadas de 1500 a 2,9 pg/mL para IL-5 em PBS + BSA 1%; de 1000 a 1,9 pg/ml para IFN- γ em TBS 20 mM + 0,05% de Tween + 0,1% de BSA; de 2000 a 1,9 pg/ml para IL-10 em PBS + BSA 1%; e de 1000 a 1,9 pg/ml para TGF- β em reagente específico DY997 (R&D Systems) + 0,05% Tween 20 em PBS.

Após incubação por 2 horas à temperatura ambiente, as placas foram novamente lavadas por 4 vezes com PBS-T e incubadas com os respectivos anticorpos de detecção biotinilados: anti-IL-5 (22,5 μ g/ml) diluído em PBS + 1% BSA, anti-IFN- γ (18 μ g/ml) diluído em TBS 20 mM + 0,05% Tween + 0,1% BSA acrescentado de 2% de soro de cabra inativado a 56° C por 30 minutos, anti-IL-10 (54 μ g/ml) diluído em PBS + 1% de BSA e anti-TGF- β (54 μ g/ml) diluído em reagente específico DY997 (R&D Systems) + 0,05% Tween 20 em PBS, durante 2 horas à temperatura ambiente.

Após novas lavagens como anteriormente descrito, foi adicionado o conjugado streptavidina-peroxidase (R&D Systems) na diluição 1:200 em PBS + BSA 1% para IL-5 e IL-10, com TBS + 0,05% Tween + 0,1% BSA para IFN- γ e reagente específico DY997 (R&D Systems) + 0,05% Tween 20 em PBS para TGF- β incubado por 20 minutos à temperatura ambiente sob o abrigo da luz.

Após o último ciclo de lavagens, as placas foram reveladas com a adição (50 μ L/poço) do substrato enzimático tetrametilbenzidina (TMB; Sigma Chemical Co.) diluído em tampão citrato-fosfato 0,1 M, pH 4,5 e 0,03% de H₂O₂. Após 20 minutos de incubação, a reação foi interrompida pela adição (25 μ L) de ácido sulfúrico 2 N. A densidade óptica (DO) foi determinada em leitor de ELISA (Titertek Multiskan Plus MKII, Flow Laboratories, McLean, VA,

EUA) utilizando filtros de 450 nm. Os valores de DO obtidos foram convertidos em pg/mL de acordo com a curva padrão, utilizando-se o *software* Microplate Manager PC versão 4.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, EUA).

Os limites de detecção das citocinas foram de 11,7 pg/mL para IL-5, 7,8 pg/mL para IFN- γ , 7,8 pg/ml para IL-10 e de 3,9 pg/ml para TGF- β . Valores encontrados abaixo do limite de detecção de cada ensaio foram considerados como o último ponto da curva.

3.8. Eosinófilos e Dosagem de IgE sérica total

A contagem de eosinófilos no sangue periférico foi realizada de forma automatizada em contador eletrônico (*Cell Dyn 3.500 Abbot Diagnostic*, Illinois, EUA) e a dosagem de IgE sérica total foi realizada por quimioluminescência (IMMULITE 2000® Total IgE, *Diagnostic Products Corporation – DPC*, Los Angeles, EUA) ambas realizadas como exames de rotina no Laboratório Central de Análises Clínicas do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia.

3.9. Análise Estatística

Realizou-se a análise estatística pelo programa GraphPad Prism 4.0. Foram utilizados os testes paramétricos ANOVA ou não paramétricos de Kruskal-Wallis para a comparação entre amostras não pareadas entre os diferentes grupos, quando apropriado, e de Wilcoxon para comparações entre amostras pareadas pré e pós-tratamento dentro do mesmo grupo. Para comparação entre proporções foi utilizado o teste exato de Fisher. Todos os

resultados foram considerados significativos a um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.10. Normas de Biossegurança

Todos os procedimentos citados, incluindo coleta e manuseio de materiais biológicos e reagentes, bem como a utilização dos equipamentos, foram realizados de acordo com as normas de biossegurança descritas por Mineo et al. (2005).

4. Resultados

4.1. Casuística

No período do estudo 708 crianças foram atendidas no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica, com o diagnóstico de rinite alérgica. Das crianças atendidas no período, 28 preencheram critérios de inclusão e não apresentavam critérios de exclusão à primeira avaliação, quatro pacientes foram excluídos no decorrer do tratamento porque apresentaram uso de medicações não permitidas pelos critérios de exclusão (três pacientes) ou abandono do estudo (um paciente). Desta forma, 24 pacientes concluíram o estudo, sendo sete do grupo I (montelucaste), oito do grupo II (mometasona) e nove do grupo III (desloratadina).

4.2. Idade

A média e o desvio padrão de idade das crianças estudadas no início do tratamento foram de $9,37 \pm 1,68$ anos. A média de idade e o desvio padrão para cada grupo foram de $10,14 \pm 1,34$ anos para montelucaste, $8,50 \pm 1,51$ anos para mometasona e $9,55 \pm 1,87$ anos para desloratadina (Figura 3). Não houve diferença significativa na idade entre os grupos pelo teste ANOVA ($p = 0,1264$).

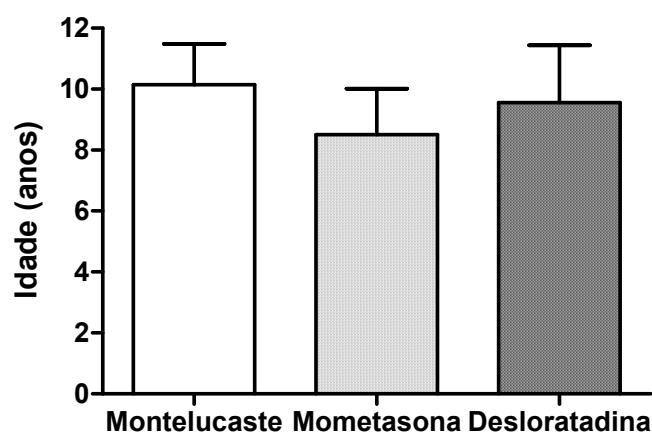


Figura 3. Idade dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelucaste, Mometasona e Desloratadina.

4.3. Sexo

A distribuição por sexo no total entre os pacientes foi de 16 (66,7%) para o sexo masculino e oito (33,3%) para o sexo feminino. No grupo de tratamento com montelucaste, a distribuição foi de quatro (57,1%) para o sexo masculino e três (42,9%) para o sexo feminino; no grupo da mometasona foram de seis (75,0%) meninos e duas (25,0%) meninas; e no grupo da desloratadina houve seis (66,7%) meninos e três (33,3%) meninas (Figura 4). Houve um predomínio do sexo masculino, porém sem diferença significativa, como determinada pelo teste exato de Fisher ($p > 0,05$).



Figura 4. Distribuição por sexo dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelucaste, Mometasona e Desloratadina.

4.4. História de Alergia Familiar

Dentre os pacientes que participaram do estudo 13 (54,1%) responderam afirmativamente ao quesito história familiar de alergia entre os pais. Por grupos estudados, a presença de história familiar foi verificada em quatro (57,1%), cinco (62,5%) e quatro (44,4%), respectivamente para montelucaste, mometasona e desloratadina (Figura 5). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos, como determinada pelo teste exato de Fisher ($p > 0,05$).

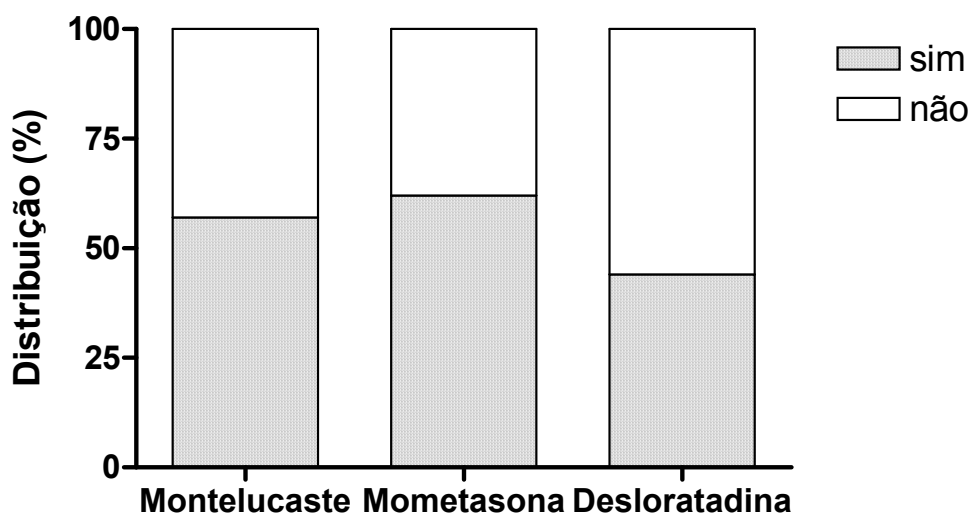


Figura 5. Distribuição da história familiar de alergia parental dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelucaste, Mometasona e Desloratadina.

4.5. Doenças Alérgicas Associadas

De acordo com o questionário clínico ISAAC aplicado aos pacientes e com a história clínica dos pacientes em consulta e verificado por meio do seu prontuário médico, observou-se que 11 (45,8%) crianças apresentavam história compatível com asma associada a RA, 13 (54,1%) apresentavam conjuntivite alérgica e 3 (12,5%) crianças apresentavam quadro de dermatite atópica.

Nos grupos estudados as freqüências de pacientes com asma foram três (42,8%), três (37,5%) e cinco (55,5%) para os grupos montelucaste, mometasona e desloratadina, respectivamente. As freqüências de conjuntivite alérgica foram dois (28,6%), seis (75,0%) e seis (66,7%), enquanto as freqüências de dermatite atópica foram 0 (0%), 1 (12,5%) e 2 (22,2%), respectivamente, na mesma ordem de grupos citada acima (Figura 6). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos, como determinada pelo teste exato de Fisher ($p > 0,05$).

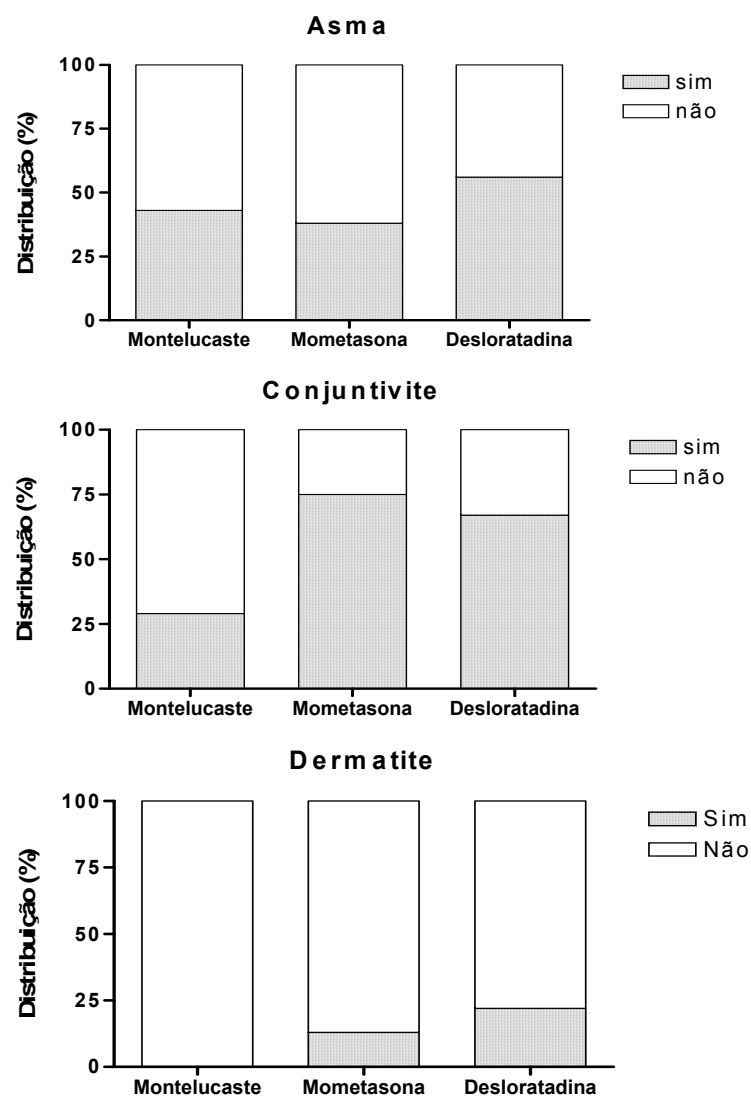


Figura 6. Distribuição de doenças alérgicas (Asma, Conjuntivite Alérgica e Dermatite Atópica) nos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina.

4.6. Dosagem de IgE sérica total.

A média e desvio padrão da dosagem dos anticorpos da classe IgE dos pacientes participantes foi de 1042 ± 1134 UI/ml. A dosagem média de IgE e desvio padrão por grupos foi de $657,1 \pm 679,6$ UI/ml, 1332 ± 1646 UI/ml e $1115 \pm 973,1$ UI/ml, respectivamente para montelucaste, mometasona e desloratadina (Figura 7). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,3423$) pela análise não paramétrica de Kruskal-Wallis.

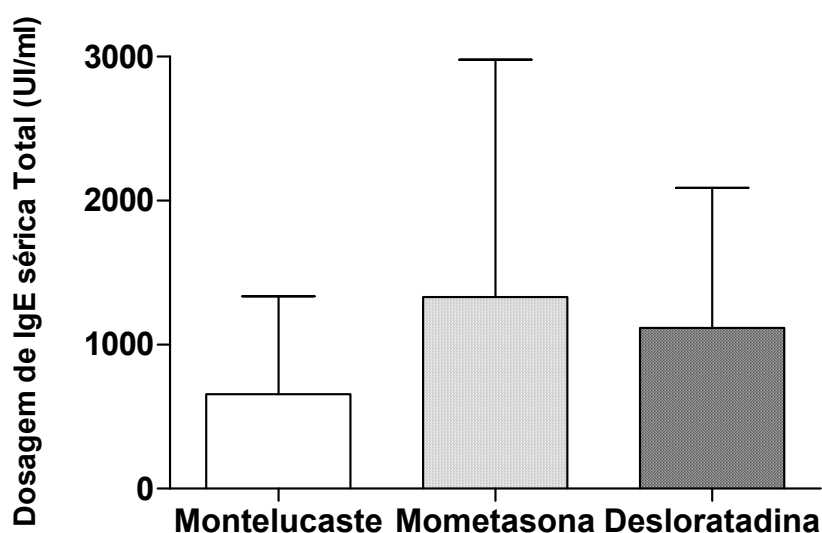


Figura 7. Dosagem de IgE sérica total nos pacientes com rinite alérgica dos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Os dados estão representados por média e desvio padrão.

4.7. Contagem de eosinófilos

A média e desvio padrão do número de eosinófilos no sangue periférico dos pacientes do estudo foi de $423,8 \pm 328,7$ células/mm³. A média por grupos foi de $393,7 \pm 164,2$ células/mm³, $441,0 \pm 461,6$ células/mm³ e $433,8 \pm 340,5$ células/mm³, respectivamente nos grupos montelukaste, mometasona e desloratadina (Figura 8). Não houve diferença significativa entre os grupos estudados ($p= 0,6240$) pela análise de Kruskal-Wallis.

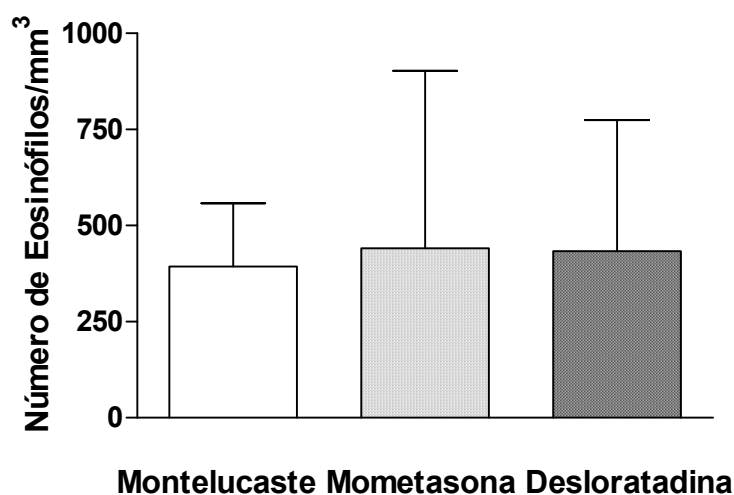


Figura 8. Número de eosinófilos (por mm³) no sangue periférico dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Os dados estão representados por média e desvio padrão.

Os dados apresentados nos itens 4.2 a 4.7 estão demonstrados de forma resumida na Tabela 1.

Tabela 1 - Características demográficas e clínicas dos pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos antes do tratamento.

	Grupos de Tratamento		
	Montelucaste (n=7)	Mometasona (n=8)	Desloratadina (n=9)
Idade			
(Média ± DP)	10,14 ± 1,34	8,50 ± 1,51	9,55 ± 1,87
Sexo (n, %)			
Masculino	4 (57,1%)	6 (75,0%)	6 (66,7%)
Feminino	3 (42,9%)	2 (25,0%)	3 (33,3%)
História Familiar de			
Alergia (n, %)	4 (57,1%)	5 (62,5%)	4 (44,4%)
Doenças Alérgicas			
Associadas			
Asma (n, %)	3 (42,8%)	3 (37,5%)	5 (55,5%)
Conjuntivite (n, %)	2 (28,6%)	6 (75,0%)	6 (66,7%)
Dermatite (n, %)	0	1 (12,5%)	2 (22,2%)
IgE sérica total			
(Média ± DP)	657,1 ± 679,6	1332 ± 1646	1115 ± 973,1
Eosinófilos			
(Média ± DP)	393,7 ± 164,2	441,0 ± 461,6	433,8 ± 340,5

4.8. Escores de Sintomas

Os sintomas apresentados pelos pacientes, antes e durante o tratamento, foram avaliados por meio de um diário de sintomas que foi preenchido pelos pais ou responsáveis, conforme descrito em Material e Métodos. Foram analisadas as somatórias dos escores (TSS) atribuídos pelos pais ou responsáveis para realização da análise de dados.

O escore médio de sintomas foi avaliado semanalmente durante o período de tratamento dos pacientes. A Figura 9 mostra que o TSS apresentou flutuações de melhora e piora durante o período, sem diferenças significativas entre os grupos de tratamento, pela análise não paramétrica de Kruskal-Wallis intergrupos e ainda, dentro dos grupos no período de tratamento, pela análise não paramétrica e pareada de Wilcoxon, em todas as semanas estudadas ($p > 0,05$).

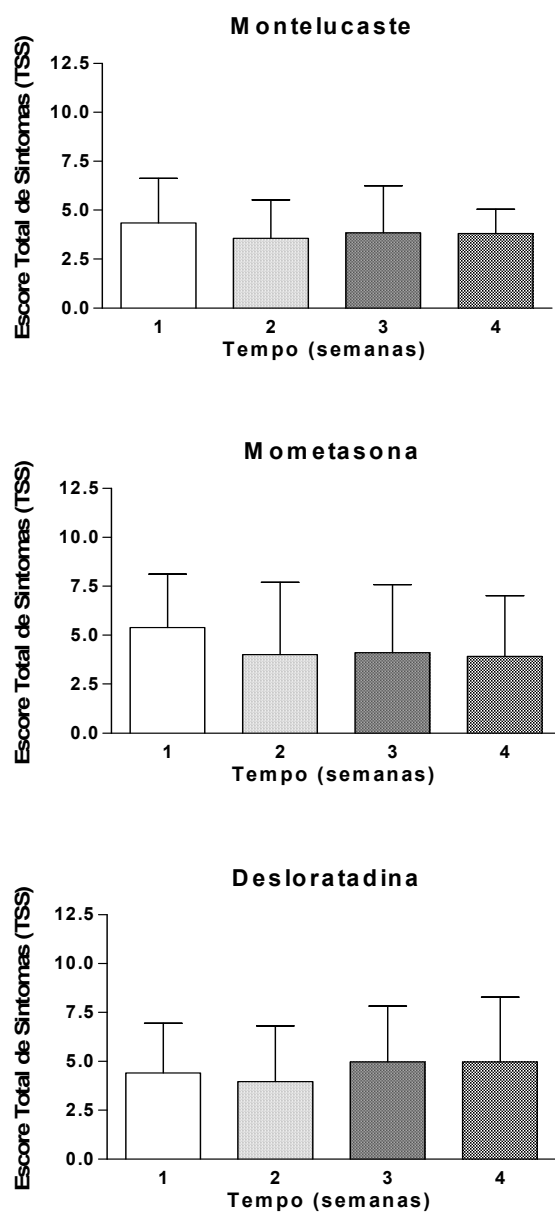


Figura 9. Escore total de sintomas (TSS) avaliado durante 4 semanas nos pacientes com rinite alérgica dos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. As barras representam médias e desvio padrão.

4.9. Percepção de melhora dos sintomas pelos pais ou responsáveis

Os pais ou responsáveis também avaliaram a eficácia do tratamento, conceituando a melhora dos sintomas em: Ótimo (se melhorou muito), Bom (se houve melhora, mas ainda persistiram alguns sintomas), Regular (se houve uma discreta melhora) e Ruim (se não houve melhora ou se ocorreu piora).

Houve percepção de melhora dos sintomas em todos os grupos de tratamento e nenhum dos pais ou responsáveis avaliou o tratamento como regular ou ruim. No grupo tratado com mometasona, todos dos pais relataram uma melhora ótima enquanto nos grupos tratados com montelucaste e desloratadina, o conceito ótimo foi encontrado em 28,5% e 33,3% dos pacientes, respectivamente (Figura 10). Houve uma significativa maior percepção de melhora nos pacientes do grupo mometasona em relação aos grupos montelucaste ($p = 0,007$) e desloratadina ($p = 0,009$) como analisado teste exato de Fisher. Não houve diferença significativa entre os grupos montelucaste e desloratadina ($p > 0,05$).

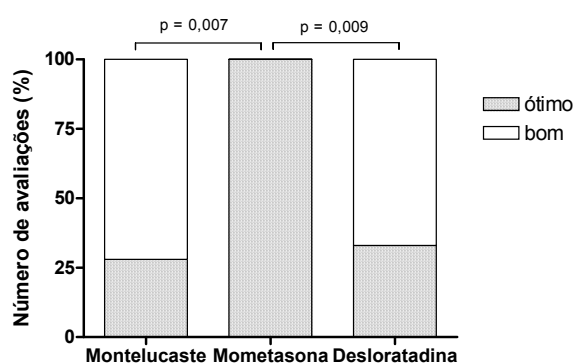


Figura 10. Percepção da melhora de sintomas ao final de 4 semanas de tratamento, avaliada pelos pais ou responsáveis dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelucaste, Mometasona e Desloratadina. Significância estatística foi determinada pelo teste exato de Fisher ($p < 0,05$).

4.10. Dosagem de citocinas

Apesar da validação da coleta de fluido nasal em crianças, durante o estudo encontramos dificuldades na realização do procedimento, uma vez que várias crianças retornaram apenas pequena parte do volume infiltrado, resultando em amostras de pequeno volume que após o processamento foram insuficientes para todas as análises. Sendo assim, para a dosagem de IL-5 e IFN- γ , foram analisadas amostras de cinco pacientes do grupo montelukaste, sete pacientes do grupo mometasona e sete pacientes do grupo desloratadina. Para as dosagens de TGF- β e IL-10, foram analisadas amostras de cinco pacientes do grupo montelukaste, três do grupo mometasona e nove do grupo desloratadina. Os resultados obtidos são descritos a seguir.

4.10.1. Dosagem de IL-5

Ao analisarmos os níveis de IL-5, não verificamos diferenças entre os três grupos antes do tratamento ou ao final das quatro semanas do uso das medicações, como determinado pelo teste de Kruskal-Wallis ($p > 0,05$) (Figura 11). Quando avaliamos o comportamento dentro de cada grupo, verificamos que os níveis de IL-5 em média e desvio padrão, nas amostras de fluido do lavado nasal analisado pré e pós-tratamento com montelucaste passaram de $21,85 \pm 4,301$ pg/ml para $20,96 \pm 3,482$ pg/ml, com mometasona de $18,35 \pm 3,553$ pg/ml para $17,79 \pm 3,534$ pg/ml e com desloratadina, foram de $22,09 \pm 0,4854$ pg/ml para $23,0 \pm 1,431$ pg/ml (Figura 11). Apesar da discreta diferença, a análise estatística de amostras pareadas de Wilcoxon apresentou $p = 0,0469$ no grupo mometasona, indicando uma redução nesses níveis.

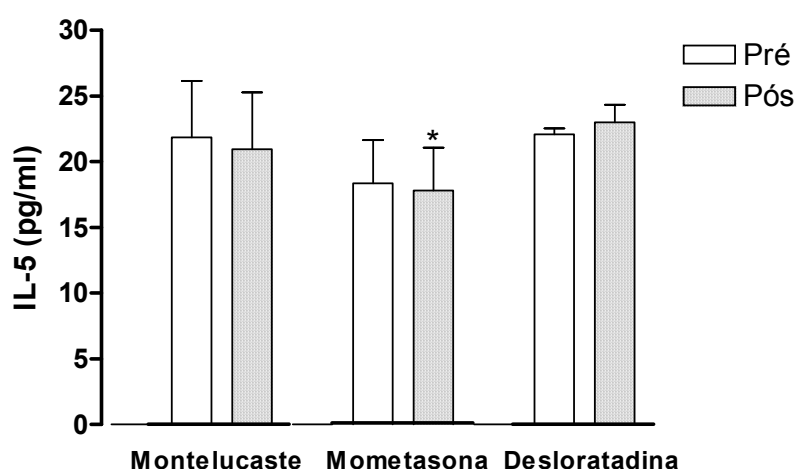


Figura 11. Níveis de IL-5 em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica, pré- e pós-tratamento nos diferentes grupos (Montelucaste [n = 5], Mometasona [n = 7] e Desloratadina [n = 7]). As barras representam médias e desvio padrão. *Significância estatística foi calculada pelo teste pareado de Wilcoxon (* $p < 0,05$).

4.10.2. Dosagem de IFN- γ

As médias e desvios padrões dos níveis de IFN- γ nas amostras de fluido do lavado nasal pré e pós-tratamento foram, respectivamente, de $20,08 \pm 2,320$ pg/ml e $18,91 \pm 1,721$ pg/ml no grupo montelucaste; de $19,31 \pm 2,005$ pg/ml e $21,13 \pm 1,755$ pg/ml no grupo mometasona; e de $18,91 \pm 2,514$ pg/ml e $19,68 \pm 2,027$ pg/ml no grupo desloratadina. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos antes e após o tratamento, como determinado pelo teste de Kruskal-Wallis, ou na análise dentro de cada grupo, como determinado pelo teste pareado de Wilcoxon ($p > 0,05$).

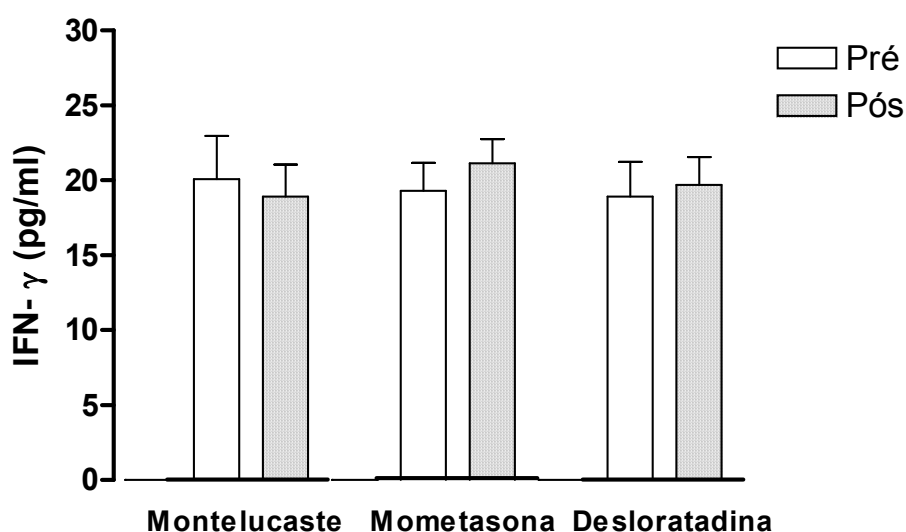


Figura 12. Níveis de IFN- γ em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica, pré- e pós-tratamento nos diferentes grupos (Montelucaste [n = 5], Mometasona [n = 7] e Desloratadina [n = 7]). As barras representam médias e desvio padrão.

4.10.3. Dosagem de TGF- β

Os níveis de TGF- β em média e desvio padrão, nas amostras de fluido do lavado nasal analisado pré e pós-tratamento foram de $6,483 \pm 1,036$ pg/ml e $6,127 \pm 0,3288$ pg/ml no grupo montelucaste, $6,629 \pm 1,062$ pg/ml e $6,330 \pm 0,6493$ pg/ml no grupo mometasona e de $6,587 \pm 0,4366$ pg/ml e $6,456 \pm 1,087$ pg/ml no grupo desloratadina. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos antes e após o tratamento, pelo teste de Kruskal-Wallis, ou na análise dentro de cada grupo, como determinado pelo teste pareado de Wilcoxon ($p > 0,05$).

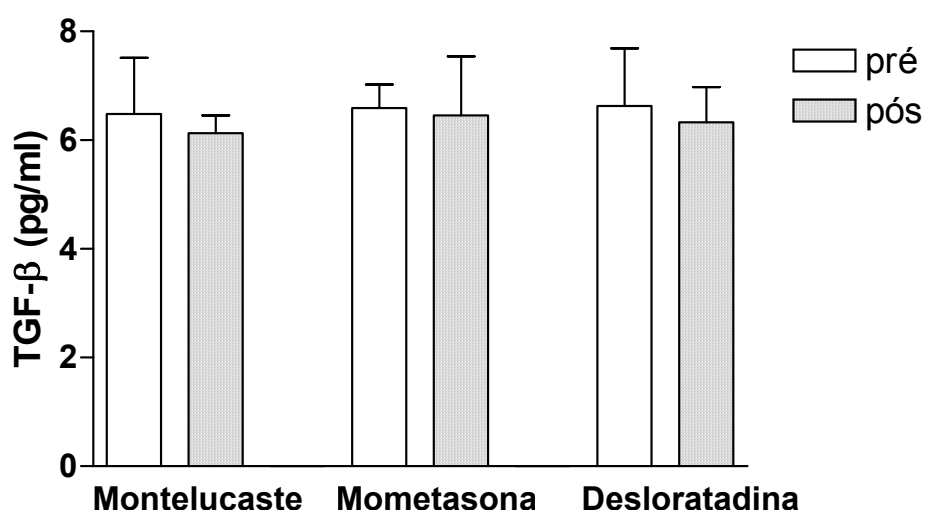


Figura 13. Níveis de TGF- β em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica, pré- e pós-tratamento nos diferentes grupos (Montelucaste [$n = 5$], Mometasona [$n = 3$]e Desloratadina [$n = 9$]). As barras representam médias e desvio padrão.

4.10.4. Dosagem de IL-10

A dosagem de IL-10 encontrou apenas 9 amostras com valores acima da curva de referência padrão utilizada para a conversão da DO em concentração, através dos dados obtidos pelo *software* Microplate Manager PC versão 4.0 (Bio-Rad Laboratories, Inc. Hercules, CA, EUA). Sendo assim, as médias e desvios padrões da dosagem de IL-10 pré e pós-tratamento, por extrapolação dos valores abaixo da curva padrão, foram de $8,132 \pm 7,487$ pg/ml e $4,544 \pm 0,9767$ pg/ml no grupo montelucaste, $14,09 \pm 16,80$ pg/ml e $4,140 \pm 0,3580$ pg/ml no grupo mometasona e $4,400 \pm 0,7334$ pg/ml e $4,067 \pm 0,4108$ pg/ml. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos antes e após o tratamento, pelo teste de Kruskal-Wallis, ou na análise dentro de cada grupo, como determinado pelo teste pareado de Wilcoxon ($p > 0,05$).

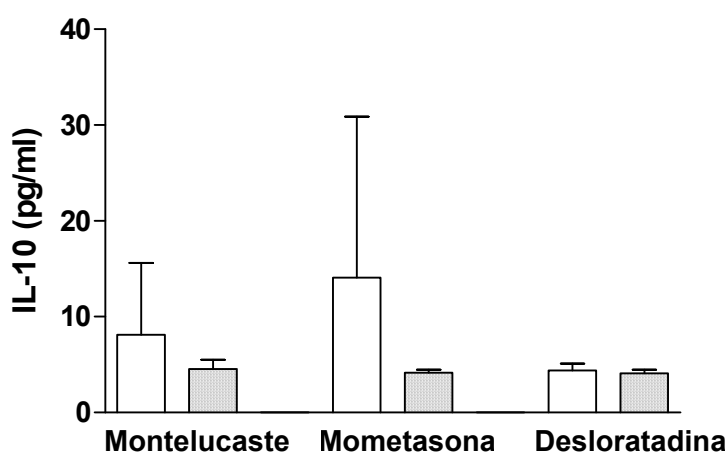


Figura 14. Níveis de IL-10 em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos de tratamento (Montelucaste [n = 5], Mometasona [n = 3] e Desloratadina [n = 9]). As barras representam médias e desvio padrão.

5. Discussão

Apesar de o presente estudo trabalhar com uma doença de prevalência alta na população pediátrica, que é o objeto do estudo, os critérios de exclusão para evitarmos interferências de drogas, bem como de patologias associadas ou de drogas recebidas por outros motivos no período anterior e durante o protocolo reduziu muito o número de pacientes elegíveis para o trabalho. Por se tratar de um ambulatório de referência, os pacientes são encaminhados de outras unidades, na maioria das vezes, postos de saúde ou Unidades de Atendimento Integrado (UAI) municipais, já recebendo algum tipo de medicação para controle da rinite. Por esse motivo, quando ponderamos o fato de trabalharmos com crianças com diagnóstico de rinite alérgica persistente moderada-grave, cujos efeitos da doença causam interferência no dia-a-dia do paciente, inclusive com seqüelas como a respiração oral e as alterações de arcada dentária, consideramos eticamente incorreta a retirada da medicação que utilizava e a postergação do tratamento adequado por três a quatro semanas, para que pudessem participar do estudo. Mesmo assim, embora o número de participantes pareça pequeno, ele é equivalente aos de outros estudos publicados que realizaram a avaliação de citocinas em fluido nasal publicados até o momento (TERADA et al., 1994; GOSSET et al., 1997; BENSON et al. 1997, FRIERI et al., 1998; BENSON et al., 1999; CIPRANDI et al, 2004; ERIN et al., 2005a; ERIN et al., 2005b).

Ao analisarmos as ferramentas de verificação de sintomas temos uma discrepância entre os dados encontrados. Enquanto o preenchimento do diário dos sintomas não mostrou alteração significativa no decorrer do tratamento com nenhuma das drogas, todos os pais ou responsáveis quando indagados

quanto à melhora dos seus filhos ao final das quatro semanas de tratamento responderam objetivamente que houve melhora boa ou ótima em 100% dos pacientes.

Vários fatores podem ser levantados para tentarmos justificar os resultados encontrados, principalmente relativos ao escore de sintomas, que é diferente dos dados anteriormente encontrados na literatura. O primeiro ponto a ser levantado é quanto ao tipo de rinite alérgica, uma vez que a maioria os estudos anteriores foram realizados em pacientes que apresentavam RA sazonal, com a exposição aos alérgenos previamente conhecida e bem definida em uma determinada época do ano, enquanto o atual estudo foi realizado com crianças com RA perene, sensibilizadas a alérgenos de ambientes internos, em especial os ácaros (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* e/ou *B. tropicalis*), cuja exposição ocorre o ano todo e não tivemos controle da exposição alergênica no período do estudo. Porém, se o problema estivesse realmente na exposição alergênica, não teríamos encontrado a melhora obtida no questionário de percepção de melhora.

Outro ponto a ser destacado refere-se ao fato que após a orientação do preenchimento do diário de sintomas, os pais ou responsáveis passam a conhecer e observar melhor os sintomas da RA, o que provavelmente não ocorria anteriormente. Sendo assim, ocorre melhor reconhecimento dos sintomas que não eram valorizados nas crianças anteriormente, fazendo que o TSS pré-tratamento, por falta de observação e conhecimento, pareça menor do que realmente é, e o TSS pós-tratamento, por conseguinte, não apresente uma redução importante quando comparado ao do início do tratamento. Ao

considerarmos esse fato, também não justificaria a diferença encontrada pelas ferramentas de avaliação dos sintomas clínicos.

Uma outra questão a ser levantada é a acurácia do diário de sintomas. Mittal et al. (2006) investigaram a acurácia de crianças asmáticas e de seus pais em avaliar os sintomas subjetivos da asma e comparou com dados objetivos, chegando à conclusão de que os sintomas percebidos pelas crianças e pelos pais são semelhantes, mas quando a criança entra em crise, os sintomas foram subestimados por ambos. Com base nas conclusões do trabalho descrito anteriormente, pode-se deduzir que, no presente estudo, não foi observado uma melhora significativa no diário de sintomas, possivelmente, porque no início do tratamento, quando os sintomas estavam piores, esses dados poderiam ter sido subestimados pelos pais e/ou pelas crianças. Esses sintomas poderiam ter sido considerados como habituais ou rotineiros, não sendo dada ao sintoma a real importância. Dessa forma, o TSS pré-tratamento foi baixo e a melhora dos sintomas não apresentou resultados com significância estatística.

Complementando a avaliação dos sintomas, em diversas especialidades médicas e para inúmeras doenças, os questionários de qualidade de vida relacionados à saúde tornaram-se ferramentas importantes para a avaliação do impacto da doença na vida do paciente, bem como, na melhora que eles adquirem a partir do momento que são submetidos a medidas de controle ou tratamento farmacológico de sua doença. Para rinite alérgica, o desenvolvimento de questionários específicos para a doença tem permitido cada vez mais uma avaliação mais abrangente da interferência da doença na vida do paciente, e deve ser uma ferramenta mais adequada para a avaliação

da melhoria dos sintomas do que aquelas utilizadas nesse estudo (BAIARDINI et al., 2008).

Os dados da avaliação da percepção dos pais ou responsáveis ao tratamento apresentaram melhora, conforme visto anteriormente na literatura (SOLE; MINITI e JEN, 2002; TWOREK et al., 2007). Ainda com respeito à avaliação da percepção, verificamos que a mometasona, ou seja, um corticosteróide intranasal, foi mais eficaz que os demais tratamentos propostos, pois todos os pacientes desse grupo avaliaram como ótima a terapia adotada. Esse achado vem de encontro aos dados relatados na literatura. Em 1998, um estudo baseado em evidências analisou 13 trabalhos publicados até o período, que demonstraram a superioridade do corticosteróide intranasal em relação aos anti-histamínicos, especialmente no sintoma obstrução nasal, com melhor custo-benefício e qualidade de vida para os pacientes (STEMPEL; THOMAS, 1998). Mais tarde, em 2002, uma meta-análise também avaliou o uso de corticóides intranasais com anti-histamínicos, em trabalhos publicados nas bases MEDLINE, Embase, Cinahi, e Cochrane, também encontrando evidências de maior alívio de todos os sintomas com o uso dos corticóides intranasais (YANEZ; RODRIGO, 2002).

Martin et al. (2006) em um estudo randomizado em pacientes com RA sazonal, tratados com montelucaste e fluticasona observaram que o corticosteróide nasal, fluticasona, foi superior ao montelucaste no que se refere à melhora do escore de sintomas. Lange et al. (2005), também em um estudo randomizado, compararam a eficácia da mometasona, do levocabastine e do cromoglicato dissódico no tratamento de RA sazonal e concluíram que a

mometasona foi significativamente superior às outras terapias propostas na melhora de todos os sintomas nasais.

Em outro trabalho randomizado com pacientes com RA sazonal, Pitsios et al. (2006) realizaram tratamento com mometasona nasal e nedocromil sódico nasal por um período de quatro meses, iniciando o tratamento entre duas e quatro semanas antes do período polínico. Neste estudo, os pesquisadores verificaram uma redução no escore diário de sintomas do grupo tratado com mometasona nasal maior do que no grupo tratado com nedocromil sódico e observaram que os pacientes tratados com mometasona ficaram também mais satisfeitos.

Ainda sobre os corticóides nasais, Camargos et al. (2007) verificaram em um ensaio clínico realizado com pacientes com RA sazonal que fluticasona nasal melhorou os sintomas de RA e asma. De forma similar, Kaiser et al. (2007) observaram que a fluticasona reduziu o escore total de sintomas, o escore nasal de sintomas e o escore ocular de sintomas, sendo bem tolerada pelos pacientes.

Em recentes artigos de revisão realizados por Rizzo e Solé (2006) e Zitt, Kosoglou e Hubbell (2007), foram verificados os efeitos antiinflamatórios do corticosteróide nasal e conclui-se que esta classe de medicamento é o padrão-ouro no tratamento das alergias respiratórias, além de ser eficaz, seguro e bem tolerados pelos pacientes. A atualização do ARIA indica o tratamento para rinite alérgica com corticosteróides intranasais, anti-histamínicos ou antileucotrienos nesta ordem de preferência, e traz no seu texto uma revisão extensa e amplamente favorável aos corticóides intranasais no controle dos sintomas da rinite em comparação com as duas outras drogas (BOUSQUET et al., 2008).

Ainda com relação à percepção dos sintomas, os dados encontrados na percepção dos pais sobre a melhora nos sintomas dos filhos serem boa ou ótima com anti-histamínicos ou antileucotrienos no presente estudo são condizentes com os dados encontrados na literatura. Dentre eles, Blic et al. (2005) avaliaram em um estudo randomizado, placebo controlado, a eficácia da levocetirizina no tratamento dos sintomas da RA sazonal em crianças, e concluíram que o anti-histamínico se mostrou mais efetivo na melhora do escore total de sintomas do que o placebo. Chen et al. (2006) realizaram um estudo randomizado, placebo-controlado, em crianças com RA perene, comparando cetirizina e montelucaste, e concluíram que ambos foram significativamente eficazes, quando comparados ao placebo, em reduzir a resistência das vias aéreas superiores, o número de eosinófilos em nível local e também na redução do escore total de sintomas.

Ciebiada et al. (2006) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em pacientes adultos com diagnóstico de RA persistente, e observaram melhora significativa dos sintomas nasais após o tratamento com desloratadina e montelucaste. Virchow e Bachert (2006) realizaram um estudo multicêntrico que também avaliou a eficácia do montelucaste no tratamento de pacientes adultos com asma e RA. Neste trabalho, verificaram que a maioria dos pacientes apresentou uma redução significativa no escore diário de sintomas e também relataram uma melhora global dos sintomas de RA e asma com melhora na qualidade de vida. De modo similar, Meltzer et al. (2006) concluíram que a desloratadina promove uma melhora dos sintomas nasais e nos escores de qualidade de vida. Kim et al. (2006), em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, verificaram que a

desloratadina melhorou significativamente o pico de fluxo inspiratório nasal e o escore total de sintomas em pacientes com RA perene, quando comparado ao grupo tratado com placebo.

O ARIA foi um esforço multicêntrico conduzido por diversos pesquisadores na tentativa de promover um consenso quanto à rinite alérgica, sua classificação, tratamento e seu impacto na asma e qualidade de vida do paciente. Sendo assim, o objetivo do tratamento da RA é a melhoria da qualidade de vida do paciente, associando a melhora na sua função nasal (BOUSQUET et al., 2001). Na primeira publicação do ARIA em 2001, a recomendação para o tratamento da RA persistente e moderada-grave era o uso corticóide intranasal. Com base na revisão de artigos publicados durante um período de sete anos entre a primeira publicação do ARIA e a atualização em 2008, houve uma mudança nessa recomendação, com a colocação de haver preferência entre as classes de drogas, corticóides intranasais, anti-histamínicos ou antileucotrienos, respectivamente como indicação inicial no tratamento e etapas de associação ou mudança se necessário (BOUSQUET et al., 2008).

Associado a avaliação do tratamento clínico, o presente ensaio clínico tem como objetivo principal realizar a avaliação clínica e a detecção de citocinas no fluido de lavado nasal desses pacientes com rinite alérgica persistente. Sabe-se que a fisiopatologia da RA é complexa e caracterizada pelo desequilíbrio entre as citocinas que caracterizam o perfil Th1 e o perfil Th2, prevalecendo o perfil Th2 em doenças alérgicas (GHAFAR et al., 1997).

Na avaliação das citocinas, a primeira consideração a ser feita é sobre a dosagem de IL-10. Apesar de trabalharmos com um kit de dosagens ultra-

sensíveis dessa interleucina, apenas nove do total de amostras analisadas foram efetivamente acima do limite de detecção, o que não nos permitiu a realização de análise estatística utilizando esse limite como ultimo ponto da curva. Para poder avaliar esses dados, utilizamos à extrapolação de valores abaixo da curva padrão fornecida pelo programa Microplate Manager PC versão 4.0 (Bio-Rad Laboratories), mas mesmo assim os dados não mostraram diferença entre grupos. Klemens et al. (2007) estudando o perfil de citocinas no fluido nasal de pacientes com rinite alérgica e com rinite viral, não conseguiram detectar IL-10 no fluido dos pacientes com rinite alérgica, apenas naqueles com rinite viral, indo de encontro aos achados do nosso estudo. Outros dois autores estudaram a IL-10 no fluido nasal, Ciprandi et al. (2005a) verificaram uma elevação dos níveis dessa citocina no fluido nasal de pacientes com rinite alérgica em tratamento com *Bacillus clausii*, sugerindo um efeito imunomodulatório local. Por outro lado, Benson et al. (2000) verificaram uma redução nos níveis de IL-10 em crianças com RA sazonal, tratadas com corticóide intranasal.

Com relação à dosagem de TGF- β , obtivemos valores baixos que não mostraram diferença pré e pós-tratamento em nenhum dos grupos. Ao cruzarmos dados na literatura de fluido nasal, rinite alérgica e TGF- β encontramos apenas dois estudos em seres humanos. O primeiro analisou a expressão de TGF- β na mucosa nasal de pacientes com rinite alérgica, sugerindo que essa baixa atividade possa contribuir para a inflamação local nesses pacientes (BENSON et al., 2002). Um segundo estudo mostrou aumento nos níveis dessa citocina em pacientes com rinite em tratamento com *Bacillus clausii* (CIPRANDI et al., 2005a).

Referente à avaliação de citocinas IL-5 e IFN- γ , o presente estudo encontrou no grupo tratado com mometasona nasal uma redução significativa dos níveis de IL-5 e uma tendência a aumento de IFN- γ no fluido de lavado nasal de pacientes, porém não significativa. Os dados obtidos com redução de citocina de perfil TH2 são similares a outros estudos. Tosca et al. (2003), em um estudo com crianças asmáticas, com diagnóstico de rinossinusite alérgica e não alérgica, tratando pacientes com fluticasona e amoxicilina-clavulanato por 14 dias, associado ao uso de deflazacort por quatro dias, verificaram que o tratamento da rinossinusite levou à redução de IL-4 e aumento de IFN- γ no fluido de lavado nasal do grupo da rinossinusite alérgica, enquanto no outro grupo, ocorreu a redução de IL-4, mas não a elevação de IFN- γ .

Ciprandi et al. (2003a) verificaram a redução dos níveis de IL-4, IL-5 e IL-6 em fluido de lavado nasal de pacientes com RA persistente após uso de budesonida (corticosteróide nasal) por duas semanas. Em estudos de outro grupo, randomizados, com pacientes com RA sazonal, foi verificado uma redução significativa dos níveis de eosinófilos, IL-5 e IL-13 no lavado nasal de pacientes submetidos à provocação com alérgenos após o uso de apenas uma dose de budesonida tópica e dos níveis de IL-4, IL-5 e IL-13 após uma semana de uso da fluticasona (ERIN et al., 2005a; ERIN et al., 2005b).

Em outras formas de avaliação da mucosa nasal resultados similares foram demonstrados, como os achados em biópsias de mucosa nasal de que o uso de fluticasona tópica nasal (corticosteróide nasal) por seis semanas diminuiu o número de células TH2 produtoras de IL-4 (BRADDING et al., 1995). Em outro estudo, Masuyama et al. (1998) concluíram que o uso de fluticasona nasal reduziu a eosinofilia e sintomas da rinite alérgica sazonal por provável

inibição da produção de IL-5 pelas células T. Parameswaran, Fanat e Byrne (2006) também verificaram em seu estudo de pacientes com RA sazonal, redução da resposta inflamatória, por meio da diminuição do número de eosinófilos no lavado nasal, após corticoterapia tópica.

Os resultados do presente trabalho, somado aos achados dos estudos prévios, demonstram que os corticosteróides nasais têm realmente papel importante sobre o balanço das citocinas, promovendo uma melhora da resposta inflamatória no sítio local da rinite alérgica.

Em relação ao grupo tratado com o antileucotrieno (montelucaste), verificou-se uma redução dos níveis de IL-5 e um aumento nos níveis de IFN- γ , porém, essas alterações nos níveis das citocinas não foram significativas. Os leucotrienos contribuem para o aumento do processo inflamatório e os antileucotrienos, bloqueando essa ação, melhoram a resposta inflamatória. Ciprandi et al. (2003b) observaram melhora dessa resposta em um estudo no qual verificaram uma redução nos níveis de IL-4 e IL-13 com aumento de IFN- γ em fluido de lavado nasal de crianças com rinite alérgica persistente e asma induzida por exercícios, em pacientes tratados com montelucaste. Em estudo realizado por Ciebiada et al. (2006), observou-se uma redução significativa nos níveis de proteína catiônica eosinofílica em lavado nasal de pacientes após o uso de montelucaste, refletindo a diminuição da ativação de eosinófilos induzida por IL-5. Em recente estudo de metanálise, verificou-se que os antagonistas dos receptores de leucotrienos são melhores do que o placebo, equivalentes aos anti-histamínicos orais e inferiores apenas aos corticosteróides nasais para o tratamento de RA sazonal (RODRIGO e YAÑEZ, 2006). Nayak e Langdon (2007), em um artigo de revisão, verificaram que a

monoterapia com montelucaste mostrou ser eficaz para o tratamento de doenças inflamatórias das vias aéreas em pacientes com RA perenes ou sazonais, associadas ou não a asma.

Em nosso estudo, o pequeno número de pacientes que concluíram a pesquisa não permitiu evidenciar alterações significativas nos níveis de IL-5 e IFN- γ em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes após tratamento com montelucaste. Entretanto, como pode ser observado na literatura e nos resultados aqui obtidos, existe uma tendência para redução nos níveis de IL-5 nestas amostras.

Diferindo dos outros grupos terapêuticos, os pacientes tratados com desloratadina apresentaram uma tendência ao aumento nos níveis de IL-5 e de IFN- γ no fluido de lavado nasal. Poucos estudos foram realizados com anti-histamínicos orais para verificação dos níveis de citocinas em lavado do fluido nasal. Ciprandi et al. (2004), em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, avaliou os efeitos da levocetirizina e da desloratadina sobre a resposta inflamatória e encontrou uma redução significativa dos níveis de IL-4 para ambos os anti-histamínicos. Em um estudo seguinte desse mesmo grupo, verificou uma redução significativa nos níveis de IL-4 e eosinófilos após tratamento com desloratadina (CIPRANDI et al., 2005b). Reinartz et al. (2005) realizaram um estudo randomizado duplo-cego, placebo-controlado, no qual verificou que o tratamento com desloratadina reduziu o número de eosinófilos em nível sistêmico, entretanto, tal fato não foi verificado na mucosa nasal, onde não ocorreu redução significativa no número de eosinófilos. Adicionalmente, outro estudo verificou uma redução nos níveis de proteína catiônica eosinofílica

em lavado nasal após tratamento com desloratadina e levocetirizina. (CIEBIADA et al., 2006).

Por outro lado, um estudo analisando o uso de azelastina tópica por duas semanas, apesar de identificar a presença de melhora clínica do paciente, não encontrou alterações nos níveis de IL-4, IL-5 e da proteína catiônica eosinofílica pós-tratamento (SAENGPANICH et al., 2002). Uma metanálise acerca da eficácia da desloratadina incluindo apenas três estudos placebo-controlado com 88 pacientes, que avaliaram as alterações da citocina IL-4 em lavado nasal, concluiu que não houve diferença significativa entre o grupo da desloratadina e o placebo (CANONICA et al., 2007). Tworek et al. (2007) encontraram aumento dos níveis séricos de IL-4 em pacientes tratados com desloratadina, em concordância com nossos achados de aumento de IL-5 em fluido de lavado nasal, ambas citocinas de perfil Th2. Além disso, os mesmos autores não observaram aumento dos níveis das citocinas IL-10 e TGF- β , indicativas do perfil regulador de atividade antiinflamatória.

Constata-se assim, que ainda não existe na literatura um consenso acerca da ação dos anti-histamínicos orais sobre as citocinas, nem em nível local nem tampouco em nível sistêmico. O que se verificou com o presente ensaio clínico é que, apesar do relato dos pacientes de melhora da sintomatologia, não pode se verificar uma eficácia desse tratamento em relação às alterações nos níveis de citocinas.

Os achados desse estudo são relevantes, pois pela primeira vez realiza-se um estudo comparativo das três classes de drogas indicadas pela atualização do ARIA 2008, correlacionando dados clínicos com o perfil de citocinas no sítio local pela análise do fluido nasal. Realizado em grupos de

pacientes que não demonstram diferenças entre eles, podemos avaliar e entender melhor o que acontece com cada droga nessa população estudada. A superioridade do corticosteróide intranasal, no caso a mometasona, em relação aos demais tratamentos foi verificada tanto do ponto de vista clínico, como do ponto de vista de perfil de citocinas no fluido de lavado nasal, sendo o único grupo que demonstrou diferença significativa nos níveis de IL-5 pré e pós-tratamento, podendo indicar sua atividade imunomodulatória.

Embora nesse estudo tenhamos obtido mais dados, em nível molecular além de clínico, favoráveis ao uso dos corticosteróides nasais, a eficácia das medicações pode diferir em cada paciente por diversos motivos. O tratamento farmacológico da rinite alérgica deve levar em conta outros fatores, como o custo-benefício, preferência do paciente, aderência ao tratamento, controle da doença e presença de co-morbidades, para obtermos um melhor controle da doença e uma melhor qualidade de vida para os pacientes (BOUSQUET et al., 2008).

6. Conclusões

1. A mometasona nasal foi superior aos outros tratamentos adotados na avaliação dos pais ou responsáveis pela percepção de melhora dos sintomas;
2. A mometasona nasal diminuiu os níveis de IL-5 no fluido de lavado nasal dos pacientes após o tratamento proposto;
3. Os níveis de IFN- γ , IL-10 e TGF- β no fluido de lavado nasal não sofreram alterações significativas em nenhum dos grupos de tratamento adotado.

7. Referências Bibliográficas

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H.; POBER, J.S. **Imunologia Celular & Molecular**. 5. ed. Rio de Janeiro: Revinter, 2005. 596p.

BAIARDINI, I. et al. GA2LEN. ARIA-suggested drugs for allergic rhinitis: what impact on quality of life? A GA2LEN review. **Allergy**, Copenhagen, v.63, n.6, p.660-669, 2008.

BASCOM, R. et al. Major basic protein and eosinophil-derived neurotoxin concentrations in nasal-lavage fluid after antigen challenge: effect of systemic corticosteroids and relationship to eosinophil influx. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St.Louis, v.84, n.3, p.338-346, 1989.

BENSON, M. et al. Cytokines in nasal fluids from school children with seasonal allergic rhinitis. **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v.8, n.3, p.143-149, 1997.

BENSON, M. et al. Interleukin-5 and interleukin-8 in relation to eosinophils and neutrophils in nasal fluids from school children with seasonal allergic rhinitis. **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v.10, n.3, p.178-85, 1999.

BENSON, M. et al. Topical steroid treatment of allergic rhinitis decreases nasal fluid TH2 cytokines, eosinophils, eosinophil cationic protein, and IgE but has no significant effect on IFN-gamma, IL-1beta, TNF-alpha, or neutrophils. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.106, n.2, p.307-312, 2000.

BENSON, M. et al. DNA microarray analysis of transforming growth factor-beta and related transcripts in nasal biopsies from patients with allergic rhinitis. **Cytokine**, San Diego, v.18, n.1, p.20-25, 2002.

BERGER, W.E.; NAYAK, A.S.; STAUDINGER, H.W. Mometasone furoate improves congestion in patients with moderate to severe seasonal allergic

rhinitis. **The Annals of Pharmacotherapy**, Cincinnati, v.39, n.12, p.1984–1989, 2005.

BERNSTEIN, D.I. et al. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v.34, n.6, p. 952–957, 2004.

BHATIA, S. et al. Increased nasal airflow with budesonide compared with desloratadine during the allergy season. **Archives of Otolaryngology – Head and Neck Surgery**, Chicago, v.131, n.3, p.223–228, 2005.

BISGAARD, H. et al. Leukotriene C4 and histamine in early allergic reaction in the nose. **Allergy**, Copenhagen, v.43, n.3, p.219-227, 1988.

BONER, A.L. et al. Influence of allergen avoidance at high altitude on serum markers of eosinophil activation in children with allergic asthma. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v.23, n.12, p.1021-1026, 1993.

BOUSQUET, J. et al . Pharmacologic and anti-IgE of allergic rhinitis ARIA update (in collaboration with GA²LEN). **Allergy**, Copenhagen, v.61, n.9, p.1086-1096, 2006.

BOUSQUET, J. et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). **Allergy**, Copenhagen, v.63, n.86 suppl, p.8-160, 2008.

BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N.; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.108, n.5 suppl, p.S147-S334, 2001.

BRADDING, P. et al. Cytokine immunoreactivity in seasonal rhinitis: regulation by a topical corticosteroid. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.151, n.6, p.1900-1906, 1995.

CAMARGOS, P. et al. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. **Allergy**, Copenhagen, v. 62, n.3, p. 310-316, 2007.

CANONICA, G.W. et al. Efficacy of desloratadine in the treatment of allergic rhinitis: a meta-analysis of randomized, double-blind, controlled trials. **Allergy**, Copenhagen, v.62, n.4, p.359-366, 2007.

CHEN, S.T. et al. Randomized placebo-controlled trial comparing montelukast and cetirizine for treating perennial allergic rhinitis in children aged 2-6 yr. **Pediatric and Allergy Immunology**, Copenhagen, v.17, n.1, p.49-54, 2006.

CIEBIADA, M. et al. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.97, n.5, p.664-671, 2006.

CIPRANDI, G. et al. The effect of budesonide on the cytokine pattern in patients with perennial allergic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St.Paul, v.91, n.5, p.467-471, 2003a.

CIPRANDI, G. et al. Nasal cytokine modulation by montelukast in allergic children: a pilot study. **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, Paris, v.35, n.8, p. 295-299, 2003b.

CIPRANDI, G et al. Levocetirizine improves nasal obstruction and modulates cytokine pattern in patients with seasonal allergic rhinitis: a pilot study. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v. 34, n.6, p. 958-964, 2004.

CIPRANDI, G. et al. Bacillus clausii exerts immuno-modulatory activity in allergic subjects: a pilot study. **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, Paris, v.37, n.4, p.129-134, 2005a.

CIPRANDI, G. et al. Desloratadine and levocetirizine improve nasal symptoms, airflow, and allergic inflammation in patients with perennial allergic rhinitis: A pilot study. **International Immunopharmacology**, Amsterdam, v.5, n.13-14, p.1800-1808, 2005b.

de BLIC, J. et al. Levocetirizine in children: evidenced efficacy and safety in a 6 week randomized seasonal allergic rhinitis trial. **Pediatric and Allergy Immunology**, Copenhagen, v.16, n.3, p.267-275, 2005.

ERIN, E.M. et al. Single dose topical corticosteroid inhibits IL-5 and IL-13 in nasal lavage following grass pollen challenge. **Allergy**, Copenhagen, v. 60, n.12, p.1524-1529, 2005a.

ERIN, E.M. et al. Topical corticosteroid inhibits interleukin-4, -5 and -13 in nasal secretions following allergen challenge. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v.35, n.12, p.1608-1614, 2005b.

FINEMAN, S. M. The burden of allergic rhinitis: beyond dollars and cents. **Annals and Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.88, n.4,s.1, p.2-7. 2002.

FOKKENS, W.J. et al. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. **Allergy**, Copenhagen, v.52, n.36 suppl, p.S29-S32, 1997.

FRANKLAND, A.W.; WALKER, S.R . A comparison of intranasal betamethasone valerate and sodium cromoglycate in seasonal allergic rhinitis. **Clinical Allergy**, Oxford, v.5, n.3, p.295-300, 1975.

FRIERI, M. et al. Effect of mometasone furoate on early and late phase inflammation in patients with seasonal allergic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.81, n.5 pt 1, p.431-437, 1998.

GELL, P. G. H.; COOMBS, R. R. A. **Clinical aspects of immunology**. 2nd ed. Oxford: Blackwell, 1968, 1356p.

GHAFFAR, O. et al. In vivo expression of signal transducer and activator of transcription factor 6 (STAT6) in nasal mucosa from atopic allergic rhinitis: effect of topical corticosteroids. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v.30, n.1, p. 86-93, 2000.

GOSSET, P. et al. Interleukin-8 secretion in patients with allergic rhinitis after an allergen challenge: interleukin-8 is not the main chemotactic factor present in nasal lavages. **Clinical and Experimental Allergy**, Oxford, v.27, n.4, p.379-388, 1997.

HERTZEN, L.C. The hygiene hypothesis in the development of atopy and asthma – still a matter of controversy. **QJM**, Oxford, v.91, n.11, p.767-771, 1998.

JANEWAY, C.A. et al. **Imunobiologia: o sistema imune na saúde e na doença**. 5ª ed. Porto Alegre: Artmed, 2002. 767p.

JOHANSSON, S.G. et al. Revised nomenclature for allergy global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.113, n.5, p 832-835, 2004.

KAISER, H.B. et al. Fluticasone furoate nasal spray: A single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.119, n.6, p.1430-1437, 2007.

KIM, K. et al. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.96, n.3, p. 460-465, 2006.

KLEMENS, C. et al. Mediators and cytokines in allergic and viral-triggered rhinitis. **Allergy and Asthma Proceedings**, Providence, v.28, n.4. p.431-441, 2007.

KOVALHUK, L.C.; ROSARIO, N.A.; CARVALHO, A. Inflammatory mediators, cell counts in nasal lavage and computed tomography of the paranasal sinuses in atopic children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.77, n.4, p.271-278, 2001.

LAMB, C.E. et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. **Current Medical Research and Opinion**, London, V.22, n.6, p.1203-1210, 2006.

LANGE, B. et al. Efficacy, cost-effectiveness, and tolerability of mometasone furoate, levocabastine, and disodium cromoglycate nasal sprays in the treatment of seasonal allergic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.95, n.3, p.272-282, 2005.

LEVENSON, T.; GREENBERGER, P.A. Immunologic effects of intranasal corticosteroids. **Allergy and Asthma Proceedings**, Providence, v.17, n.3, p.157-159, 1996.

LOZEWICZ, S. et al. Topical glucocorticoids inhibit activation by allergen in the upper respiratory tract. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.89, n.5, p.951-957, 1992.

MARONE, G. Asthma: recent advances. **Immunology Today**, Cambridge, v.19, n.1, p.5-9, 1998.

MARTIN, B.G. et al. Comparison of fluticasone propionate aqueous nasal spray and oral montelukast for the treatment of seasonal allergic rhinitis symptoms. **Annals and Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.96, n.6, p.851-857, 2006.

MASUYAMA, K. et al. Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical

corticosteroids. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.102, n.4 pt 1, p.610-617, 1998.

MELTZER, E.O. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.108, n.1 supl, p.S45-S53, 2001.

MELTZER, E.O. et al. Effect of desloratadine therapy on symptom scores and measures of nasal patency in seasonal allergic rhinitis: results of single center, placebo-controlled trial. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.96, n.2, p.363-368, 2006

MIADONNA, A. et al. Mediators and allergic inflammation of human airways. **Respiration**, Basel, v.54, n. 1 supl, p.78-83, 1988.

MINEO, J.R. et al. **Pesquisa na área biomédica: do planejamento à publicação**. 1ª ed. Uberlândia: EDUFU, 2005. 273p.

MITTAL, V. et al. Subjective symptom perceptual accuracy in asthmatic children and their parents in India. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v. 97, n.4, p.484-489, 2006.

NASH, D.B.; SULLIVAN S.D.; MACKOWIAK J. Optimizing quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. **American Journal of Managed Care**, Old Bridge, v. 6, n.1 supl.1, p.S3-S15, 2000.

NAYAK, A.; LANGDON, R.B. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. **Drugs**, New York, v.67, n.6, p.887-901, 2007.

OLIVEIRA, C.A. et al. Intranasal azelastine in the treatment of perennial allergic rhinitis in children. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.72, n.6, p.394-399, 1996.

OWNBY, D.R. Allergy testing: in vivo versus in vitro. **Pediatric Clinics of North America**, Philadelphia, v.35, n.5, p.995-1009, 1988.

PARAMESWARAN, K.; FANAT, A.; BYRNE, P. M. Effects of intranasal fluticasone and salmeterol on allergen-induced nasal responses. **Allergy**, Copenhagen, v.61, n.6, p.731-736, 2006.

PERONI, D.G. et al. Effective allergen avoidance at high altitude reduces allergen induced bronchial hyperresponsiveness. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v.149, n.6, p.1442-1446, 1994.

PETERS-GOLDEN, M.; HENDERSON, WM Jr. The role of leukotrienes in allergic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.94, n.6, p. 609-618, 2005.

PITSIOS, C. et al. Efficacy and safety mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v. 96, n.5, p. 673-678, 2006.

PLATTS-MILLS, T.A. et al. Reduction of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. **Lancet**, London, v.2, n.8300, p.675-678, 1982.

PLATTS-MILLS, T.A. et al. The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.106, n.5, p.787-804, 2000.

PULLERITS, T. et al. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 109, n. 6, p. 949-955, 2002.

REED S.D.; LEE T.A.; MCCRORY, D.C. The economic burden of allergic rhinitis: a critical evaluation of the literature. **Pharmacoeconomics**, Auckland, v.22, n.6, p.345-361, 2004.

REINARTZ, S.M. et al. Desloratadine reduces systemic allergic inflammation following nasal provocation in allergic rhinitis and asthma patients. **Allergy**, Copenhagen, v.60, n.10, p.1301-1307, 2005.

RIBEIRO, J. D.; TORO, A. A.; BARACAT, E. C. Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v.82, n.5 supl, S213-S221, 2006.

RIZZO, M. C.; SOLÉ, D. Inhaled corticosteroids in the treatment of respiratory allergy: safety vs. efficacy. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5 supl, p.S198-S205, 2006.

RODRIGO, G.J.; YAÑEZ, A. The role of antileukotriene therapy in seasonal allergic rhinitis: a systematic review of randomized trials. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.96, n.6, p.779-786, 2006.

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Imunologia**. 6^a ed. São Paulo: Manole, 2006. 481p.

SAENGPANICH, S. et al. Effects of intranasal azelastine on the response to nasal allergen challenge. **Laryngoscope**, St. Louis, v.112, n.1, p.47-52, 2002.

SCHENKEL, E. Features of mometasone furoate nasal spray and its utility in the management of allergic rhinitis. **Expert Opinion on Pharmacotherapy**, London, v.4, n.9, p.1579-1591, 2003.

SCHOENWETTER, W.F. et al. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. **Current Medical Research and Opinion**, London, v. 20, n.3, p.305-317, 2004.

SCHORN, K.; HOCHSTRASSER, K. The enzymology of nasal secretion. **Rhinology**, Rotterdam, v.14, n.1, p.19-27, 1976.

SEGUNDO, G.R. et al. Diversity of allergen exposure: Implications in the efficacy of environmental control. **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia (Engl Ed)**, Rio de Janeiro, (No Prelo).

SETTIPANE, R.J.; HAGY, G.W.; SETTIPANE, G.A. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. **Allergy Proceedings**, Providence, v. 15, n.1, p.21-25, 1994.

SKONER, D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v. 108, n. 1 supl, p.S2-S8, 2001.

SIM, T.C. et al. Effect of topical corticosteroids on the recovery of histamine releasing factors in nasal washings of patients with allergic rhinitis: A double-blind, randomized, placebo-controlled study. **American Review of Respiratory Disease**, New York, v.145, n.6, p.1316-1320, 1992.

SOLE, D. et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC) – Fase 3. **Jornal de Pediatria**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p.341-346, 2006.

SOLE, D.; MINITI, A.; JEN, L.H. Desloratadina no tratamento da rinite alérgica em adolescentes e adultos. **Revista Brasileira de Medicina**, São Paulo, v.59, n.10/11, p.730-736, 2002.

STEMPEL, D.A.; THOMAS, M. Treatment of allergic rhinitis: an evidence-based evaluation of nasal corticosteroids versus nonsedating antihistamines. **The American Journal of Managed Care**, Old Bridge, v.4, n.1, p.89-96, 1998.

SVENSSON, C. et al. Albumin, bradykinins, and eosinophil cationic protein on the nasal mucosal surface in patients with hay fever during natural allergen exposure. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.85, n.5, p.828-833, 1990.

TERADA, N. et al. Interleukin-5 gene expression in nasal mucosa and changes in amount of interleukin-5 in nasal lavage fluid after antigen challenge. **Acta Oto-laryngologica**, Stockholm, v.114, n.2, p.203-308, 1994.

TERR, A.I. Mechanisms of hypersensitivity. In: STITES, D.P.; TERR, A.I.; PARSLow, T.G. **Medical Immunology**. 9.ed. Stanford: Appleton & Lange, 1997. p.376-388.

TOSCA, M.A. et al. Medical treatment reverses cytokine pattern in allergic and nonallergic chronic rhinosinusitis in asthmatic children. **Pediatric Allergy and Immunology**, Copenhagen, v.14, n.3, p.238-241, 2003.

TWOREK, D. et al. The effect of 4 weeks treatment with desloratadine (5 mg daily) on levels of interleukin (IL)- 4, IL-10, IL-18 and TGF beta in patients suffering from seasonal allergic rhinitis. **Pulmonary Pharmacology & Therapeutics**, London, v.20, n.3, p.244-249, 2007.

VERVLOET, D. et al. Altitude and house dust mites. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, St. Louis, v.69, n.3, p.290-296, 1982.

VIRCHOW, C.; BACHERT, C. Efficacy and safety of montelukast in adults with asthma and allergic rhinitis. **Respiratory Medicine**, London, v.100, n.11, p.1952-1959. 2006.

WEINER, J.M.; ABRAMSON, M.J.; PUY, R.M. Intranasal corticosteroids versus oral H1 receptor antagonists in allergic rhinitis: systematic review of randomized controlled trials. **British Medical Journal**, London, v.317, n.7173, p.1624–1629, 1998.

WOOLCOCK, A.J. et al. The burden of asthma in Australia. **The Medical Journal of Australia**, Sydney, v.175, n.3, p.141-145, 2001.

YÁÑEZ, A.; RODRIGO, G.J. Intranasal corticosteroids versus topical H1 receptor antagonists for the treatment of allergic rhinitis: a systematic review with meta-analysis. **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, St. Paul, v.89, n.5, p.479-484, 2002.

ZITT, M.; KOSOGLOU, T.; HUBBELL, J. Mometasone furoate nasal spray: a review of safety and systemic effects. **Drug Safety**, Auckland, v.30, n.4, p.317-326, 2007.

8. ANEXOS

ANEXO A



Universidade Federal de Uberlândia
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA - CEP
Av. João Naves de Ávila, nº 2160 - Bloco J - Campus Santa Mônica - Uberlândia-MG -
CEP 38400-089 - FONE/FAX (034) 239-4131

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 145/04

Registro CEP: 106/04

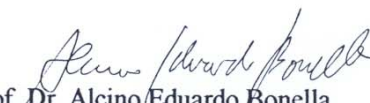
Projeto Pesquisa: *“Padrão da expressão de citocinas no sangue periférico e fluido nasal antes e após tratamento de crianças com rinite alérgica”.*

Pesquisador Responsável: Ernesto Akio Taketomi

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 196/96, o CEP manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Situação: Projeto Aprovado.

Uberlândia, 18 de junho de 2004.


Prof. Dr. Alcino Eduardo Bonella
Coordenador do CEP/UFU

Orientações ao pesquisador:

(Para parecer Aprovado ou Aprovado com Recomendações)

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 - Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e). O prazo para entrega de relatório é de 120 dias após o término da execução prevista no cronograma do projeto, conforme norma da Res. 196/96 CNS.



ANEXO B

Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica

Campus Umuarama - Bloco 4C - Uberlândia - MG - Brasil - 38.400-902

Telefone: 034-3218-2195 - TELEFAX: 034-3218-2333

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

Eu, _____, responsável pelo paciente _____ concordo em participar do projeto de pesquisa intitulado “**Perfil de citocinas IFN- γ e IL-5 em fluido de lavado nasal de crianças antes e após diferentes tratamentos**”, que será realizado nesta unidade. O referido projeto têm como objetivo principal verificar o efeito da medicação sobre os sintomas da rinite alérgica e mudanças nos resultados dos exames de sangue e do fluido de lavado nasal. Nesse projeto os pacientes serão tratados com 3 medicações diferentes em 3 subgrupos, a saber: I = Mometasona; II = Montelukaste; III = Desloratadina o. Esta pesquisa terá duração de 4 semanas, sendo continuado o tratamento para controle dos sintomas por 3 meses, sem qualquer ônus. Para tanto, estou ciente dos seguintes aspectos: (1) necessidade de coleta de sangue e fluido de lavado nasal no início e ao final de quatro semanas e (2) realização de exames complementares, como teste cutâneo com alérgenos inaláveis.

Terei a garantia de receber resposta a qualquer pergunta, ou esclarecimento a quaisquer dúvidas em relação aos procedimentos, riscos, benefícios e outros assuntos relacionados com a investigação. Terei a liberdade de me retirar do estudo a qualquer momento em que desejar sem necessidade de explicações. Caso haja desistência, não receberei represália por parte dos pesquisadores e nem serei prejudicado em meu atendimento normal no programa.

Será respeitado o caráter confidencial das informações fornecidas, não sendo permitida a minha identificação. Os resultados do estudo serão apresentados em reuniões e revistas científicas.

Uberlândia, ____ de _____ de 200__ .

Assinatura do pai, mãe ou do responsável legal

Responsáveis pela pesquisa

Gesmar Rodrigues Silva Segundo, Dr. Ernesto Akio Taketomi

Av. Pará, 1720 Bloco 4C, Campus Umuarama Universidade Federal de Uberlândia Uberlândia, MG

Tel.: (034) 3218-2195

Comissão de Ética em Pesquisa Av. João Naves de Ávila, 2160 - Bloco 1J, Campus Santa Mônica Uberlândia - MG

CEP 38.400-902 · Fone/Fax: (34) 3239 - 4334

**ANEXO C****Universidade Federal de Uberlândia****Instituto de Ciências Biomédicas****Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica****Campus Umuarama - Bloco 4C - Uberlândia - MG - Brasil - 38.400-902****Telefone: 034-3218-2195 - TELEFAX: 034-3218-2333****IDENTIFICAÇÃO:****NOME:****IDADE:****SEXO:****PROFISSÃO:**

QUESTIONÁRIO**A- ASMA**

1) Já teve chiado no peito ou crise de bronquite ou asma?

☐ SIM☐ NÃO

2) Quando foi a primeira vez?

☐ < 1 ano☐ 1-5 anos☐ 6-12 anos☐ > 12 anos☐ ____ anos

3) Quantas vezes por ano tem crise?

☐ 1-3☐ 4-12☐ > 12

4) Nos últimos 12 meses quantas crises teve ?

☐ nenhuma☐ 1-3☐ 4-12 ☐ > 12

5) Qual a pior época do ano ?

☐ ano todo☐ verão☐ inverno

6) Qual o período do dia que mais aparece?

☐ durante o dia ☐ à noite ☐ ambos

7) Acorda à noite com tosse ou falta de ar?

☐ SIM ☐ NÃO

8) Tem crise quando toma aspirina ou AAS?

☐ SIM ☐ NÃO

9) Tem crise quando corre ou faz exercício?

☐ SIM ☐ NÃO

10) Quais os sintomas que tem durante a crise?

☐ chiado no peito ☐ falta de ar ☐ tosse ☐ outros

11) Tem crise após contato com:

☐ poeira da casa ☐ mofo ☐ cão ☐ gato

☐ bebida gelada ☐ cheiro forte ☐ fumaça de cigarro

☐ gripe ou resfriado ☐ frio ☐ calor

☐ alimentos (qual?) _____

☐ outros : _____

12) Você fuma ?

☐ SIM ☐ Não (pular para item 15)

13) Quantos cigarros por dia ?

☐ < 10 ☐ 10-20 ☐ > 20

14) Tem alguém próximo a você que fuma (em casa ou no trabalho) ?

☐ SIM ☐ NÃO

15) Já precisou de pronto-socorro para melhorar a crise?

☐ SIM (só inalação) ☐ SIM (inalação + “soro” na veia)?

16) Quantas vezes ao foi ao pronto-socorro?

☐ 1-3 ☐ 4 -12 ☐ > 12

17) Já ficou internado pelo chiado ou por falta de ar?

☐ SIM ☐ NÃO

18) Quantas vezes?

☐ 1-3 ☐ 4 - 12 ☐ > 12

19) Qual o tempo máximo de internação que já teve?

☐ 1 dia ☐ até 3 dias ☐ até 1 semana ☐ > 7 dias

20) Já necessitou de UTI para tratar a crise?

☐ SIM ☐ NÃO

21) Quantas vezes?

☐ 1 ☐ 2- 5 ☐ > 5

22) Faz uso de medicação contínua?

☐ NÃO ☐ SIM (quais) : _____

B- RINITE

1) Já teve problema de rinite (espirros ou corrimento ou obstrução ou coceira no nariz) sem estar gripado ou resfriado ?

☐ SIM ☐ NÃO

2) Qual o sintoma que mais lhe afeta ?

☐ espirros ☐ coceira ☐ coriza ☐ obstrução ☐ todos

3) Desde que idade?

☐ <1 ano ☐ 1 - 4anos ☐ 5 -12 anos ☐ > 12 anos ☐ ____anos

4) Quantas vezes no último ano?

☐ 1-3 ☐ 4 - 12 ☐ > 12

5) Em que época do ano ocorreu?

☐ ano todo ☐ verão ☐ inverno

6) Qual o pior período do dia?

☐ dia todo ☐ manhã ☐ noite

7) Esse problema nasal já foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos ?

☐ SIM ☐ NÃO

8) Quantas vezes no último ano suas atividades diárias foram atrapalhadas pela rinite e /ou asma?

☐ nenhuma ☐ poucas ☐ moderadamente ☐ muitas

9) Faz uso de medicação contínua?

☐ NÃO ☐ SIM (quais)

C- DERMATITE

1) Já teve manchas vermelhas com coceira na pele (eczema) em região de cotovelos, joelhos, tornozelos, abaixo das nádegas, pescoço, orelhas ou perto dos olhos?

☐ SIM ☐ NÃO

2) Desde que idade?

☐ < 1 ano ☐ 1 -4 anos ☐ 5- 12 anos ☐ > 12 anos ☐ ____anos

3) Alguma vez no último ano as lesões desapareceram completamente?

☐ SIM ☐ NÃO

4) A coceira prejudicou o seu sono?

☐ SIM

☐ NÃO

5) As lesões aparecem ou pioram com:

☐ poeira

☐ perfume

☐ talco

☐ desinfetante

☐ giz

☐ alimentos (quais)? _____

☐ medicamentos (quais)? _____

☐ outros : _____

☐ nada

6) Já teve que tratar com corticóide (oral ou tópico) para melhorar a pele?

(SIM

(NÃO

D- INFECÇÕES

1) Já teve sinusite?

☐ SIM

☐ NÃO

2) Quantas vezes :

☐ 1

☐ 2 - 5

☐ 5 - 12

☐ >12

3) Tratou com antibiótico?

☐ SIM

☐ NÃO

4) Já teve otite ?

☐ SIM

☐ NÃO (pule para a questão 7)

5) Quantas vezes ?

☐ 1

☐ 2 - 5

☐ 5- 12

☐ > 12

6) Tratou com antibióticos?

☐ SIM

☐ NÃO

7) Já teve pneumonia ?

☐ SIM

☐ NÃO (pule para questão 10)

8) Quantas vezes ?

☐ 1

☐ 2 -5

☐ 5 -12

☐ > 12

9) Tratou com antibióticos?

☐ SIM

☐ NÃO

10) Teve outros tipos de infecção ? Quais ?



ANEXO D

Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica

Campus Umuarama - Bloco 4C - Uberlândia - MG - Brasil - 38.400-902

Telefone: 034-3218-2195 - TELEFAX: 034-3218-2333

Nome:

Número do Prontuário:

Sexo:

Data de Nascimento:

1ªSemana

Sintomas							
Obstrução nasal							
Prurido nasal							
Coriza							
Espirros							

2ªSemana

Sintomas							
Obstrução nasal							
Prurido nasal							
Coriza							
Espirros							

3ªSemana

Sintomas							
Obstrução nasal							
Prurido nasal							
Coriza							
Espirros							

4ªSemana

Sintomas							
Obstrução nasal							
Prurido nasal							
Coriza							
Espirros							

Orientações:

- a) Deverá ser colocada a data no quadrado superior
- b) As notas serão dadas de acordo com os sintomas
- c) Para o sintoma obstrução nasal
 - 0- para ausência de obstrução, respiração livre
 - 1- para obstrução nasal leve, com pequena dificuldade em respirar pelo nariz, necessidade de respiração pela boca pouquíssima vezes ao dia
 - 2- para obstrução nasal moderada, com dificuldade em respirar pelo nariz considerada moderada, necessidade de respirar pela boca várias vezes ao dia.
 - 3- para obstrução nasal grave, grande dificuldade para respirar pelo nariz, necessidade de respiração pela boca muitas vezes ao dia.
 - 4- Para obstrução nasal muito grave, só consegue respirar pela boca
- d) Para os demais sintomas
 - 0- nenhum
 - 1- leves
 - 2- moderados
 - 3- graves
 - 4- muito graves



ANEXO E

Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica

Campus Umuarama - Bloco 4C - Uberlândia - MG - Brasil - 38.400-902

Telefone: 034-3218-2195 - TELEFAX: 034-3218-2333

Nome:

Número do Prontuário:

Sexo:

Data de Nascimento:

Endereço:

Fone:

Raça:

Peso:

Altura:

Idade:

Data da Consulta e realização de teste cutâneo:

Data da Coleta de sangue:

Responsável:

Alérgeno	Pápula(Eritema)
Dpt	
Df	
Bt	
Cão	
Gato	
Barata	
Fungos do ar	
Controle positivo (histamina)	
Controle negativo	