



LUIZ FELIPE NORA ROSA VILELLA

IDENTIFICAÇÃO DO REFLEXO NASO-BRÔNQUICO POR MEIO DA
PROVOCAÇÃO NASAL EM INDIVÍDUOS COM RINITE ALÉRGICA
PERSISTENTE

Campinas
2013



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS
Faculdade de Ciências Médicas

LUIZ FELIPE NORA ROSA VILELLA

IDENTIFICAÇÃO DO REFLEXO NASO-BRÔNQUICO POR MEIO DA
PROVOCAÇÃO NASAL EM INDIVÍDUOS COM RINITE ALÉRGICA
PERSISTENTE

Dissertação de Mestrado apresentada à Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas - UNICAMP para obtenção de título de Mestre em Ciências na área de concentração Clínica Médica.

Orientação: Prof. Dr. Ricardo de Lima Zollner

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO
FINAL DA DISSERTAÇÃO DEFENDIDA POR
LUIZ FELIPE NORA ROSA VILELLA, E ORIENTADO PELO
PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER.

Assinatura do Orientador

Campinas
2013

Ficha catalográfica
Universidade Estadual de Campinas
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

V711i Vilella, Luiz Felipe Nora Rosa, 1985-
Identificação do reflexo naso-brônquico por meio da provocação nasal em indivíduos com rinite alérgica persistente / Luiz Felipe Nora Rosa Vilella. – Campinas, SP : [s.n.], 2013.

Orientador: Ricardo de Lima Zollner.
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Rinite alérgica perene. 2. Obstrução das vias respiratórias. 3. Testes de provocação nasal. 4. Rinometria acústica. 5. Espirometria. I. Zollner, Ricardo de Lima, 1954-. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. III. Título.

Informações para Biblioteca Digital

Título em outro idioma: Nasobronchial reflex identification by means of nasal provocation in subjects with persistent allergic rhinitis

Palavras-chave em inglês:

Perennial allergic rhinitis

Airway obstruction

Nasal provocation tests

Acoustic rhinometry

Spirometry

Área de concentração: Clínica Médica

Títuloção: Mestre em Clínica Médica

Banca examinadora:

Ricardo de Lima Zollner [Orientador]

Luiz Cláudio Martins

Orival Andries Junior

Data de defesa: 09-12-2013

Programa de Pós-Graduação: Clínica Médica

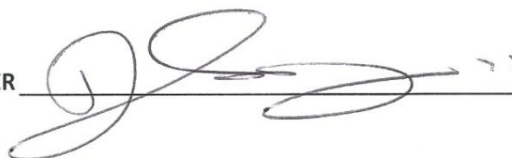
BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO

LUIZ FELIPE NORA ROSA VILELLA

ORIENTADOR: PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER

MEMBROS:

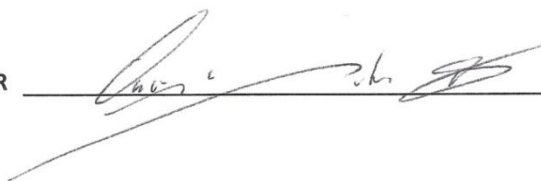
1. PROF. DR. RICARDO DE LIMA ZOLLNER



2. PROF. DR. LUIZ CLÁUDIO MARTINS



3. PROF. DR. ORIVAL ANDRIES JUNIOR



Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da
Universidade Estadual de Campinas.

Data: 09 de dezembro de 2013

Agradecimentos

A toda minha família, especialmente aos meus pais Sra. Maria Elvira Nora Rosa e Sr. Luiz Fernando Vilella, a quem eu tanto admiro, pois através da união, compreensão, acolhimento e sabedoria possibilitaram que eu alcançasse o conhecimento, que como diria meu pai, “é a única coisa que ninguém pode nos tomar”.

Aos meus amigos, que sempre se fizeram presentes em minha vida e souberam me ouvir nas horas de incerteza, confortando-me com conselhos fundamentais para que eu pudesse prosseguir com firmeza na luta cotidiana.

Ao meu orientador Professor Doutor Ricardo de Lima Zollner, pela oportunidade que me foi concedida de realizar este trabalho, pelo conhecimento que me foi passado e pela paciência, e também ao Professor Doutor Luiz Claudio Martins, pelo apoio e conhecimento diferencial agregado a mim e a este estudo.

De maneira geral, igualmente a todos os alunos e funcionários do Laboratório de Alergia e Imunologia Experimental, Ambulatório de Imunologia do Hospital das Clínicas e da Comissão de Pós-Graduação em Clínica Médica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, que de algum modo contribuíram e me ajudaram para que este estudo fosse concluído.

A todos os voluntários que participaram deste estudo, pela gentil disponibilidade e confiança.

A CAPES, pela bolsa de estudos que me foi concedida.

Resumo

As vias aéreas superiores e inferiores constituem um sistema integrado, cuja interação é evidente na presença das doenças alérgicas, incluindo a rinite alérgica, que é comorbidade relevante para o desenvolvimento da asma. Mecanismos já consolidados estão envolvidos, contudo o reflexo naso-brônquico, que consiste em um reflexo neural originado nas vias aéreas superiores causando impacto nas vias aéreas inferiores por meio da inflamação neurogênica foi sugerido em estudos experimentais. Evidências da presença deste reflexo em humanos baseiam-se em diferentes métodos que demonstraram prejuízo na função pulmonar após estimulação nasal, porém o monitoramento objetivo da permeabilidade nasal pela rinometria acústica associado ao estudo da função pulmonar por meio da espirometria, possibilita acessar respostas agudas nas vias aéreas após estimulação nasal, representando uma ferramenta promissora na investigação do reflexo naso-brônquico. Portanto, o objetivo deste estudo foi avaliar alterações na função pulmonar após provocação nasal, visando identificar o reflexo naso-brônquico na rinite alérgica isolada. 33 voluntários com rinite alérgica persistente moderada/grave (grupo experimento) e 10 saudáveis (grupo controle) foram submetidos a avaliação inicial e protocolo de investigação composto por espirometria e rinometria acústica basais, seguidas por teste de provocação nasal com concentrações crescentes de histamina; após aplicação de cada concentração a rinometria acústica era novamente realizada passados 1, 4, 8 e 12 minutos, sendo considerada provocação positiva após 20% de obstrução em AST-2, determinando o PN20; por fim, imediatamente nova espirometria era realizada. Ao comparar os dados de função pulmonar antes e após provocação nasal, foi observada diferença significativa no grupo rinite para VEF_1 ($p=0,002$), CVF ($p=0,005$) e PFE ($p=0,005$), entretanto não houve variação significativa para nenhum dos parâmetros analisados no grupo controle. O reflexo naso-brônquico foi identificado a partir da variação do VEF_1 , após a provocação nasal no grupo controle (média acrescida de dois desvios padrões), logo 18,2% dos indivíduos com rinite apresentaram reflexo naso-brônquico (queda $> 3\%$ em VEF_1). Além disso, para estes verificamos correlação positiva entre as alterações observadas em VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ ($p=0,002$ / $r=0,97$), sugerindo envolvimento das vias aéreas de pequeno calibre. Considerando as vias aéreas superiores, o protocolo proposto demonstrou respostas similares nos dois grupos, sem diferença significativa entre os mesmos para dose de histamina ($p=0,98$), tempo para atingir PN20 ($p=0,97$) e porcentagem de obstrução nasal ($p=0,97$). As alterações observadas na função pulmonar após provocação nasal sugerem

a presença do reflexo naso-brônquico no paciente com rinite alérgica persistente moderada/grave. O protocolo proposto apresentou reprodutibilidade, sem intercorrências e, diante dos resultados obtidos, propomos que deva ser pensado na prática clínica com objetivo de aperfeiçoar o diagnóstico da presença do reflexo naso-brônquico, relevante para os pacientes com hiperreatividade brônquica.

Abstract

Upper and lower airways consists an integrated system and their interaction becomes evident in allergic diseases, highlighting allergic rhinitis, which is co morbidity to asthma onset. Consolidated paths are involved in this crosstalk, however the nasobronchial reflex, that represents a neural reflex originated in upper airways that causes lower airways impairments was suggested in experimental studies. Evidences for the presence of this reflex in humans are based in different methods that have demonstrated impaired pulmonary function after nasal challenge, although, utilizing objective monitoring of nasal patency by acoustic rhinometry in association with pulmonary function evaluation provided by spirometry, it is possible to access acute airways responses after nasal provocations, representing to be promising tools in nasobronchial reflex investigation. Thus, the aim of this study was to evaluate changes in pulmonary function after nasal provocation, looking for nasobronchial reflex identification in subjects with isolated allergic rhinitis. 33 subjects with persistent moderate/severe allergic rhinitis and 10 healthy subjects underwent screening evaluation and investigation protocol consisting in baseline spirometric and acoustic rhinometry measurements, followed by histamine nasal provocation in increasing concentrations; after each histamine application, comparative acoustic rhinometry measurements were performed passed 1, 4, 8 and 12 minutes and positive provocation was considered after reached 20% of obstruction in MCA-2, determining the NPT_{20} ; finally, another spirometry was performed immediately NPT_{20} was reached. Comparing the pulmonary function before and after provocation in the rhinitis group, it was observed significant difference for FEV_1 ($p=0,002$), FVC ($p=0,005$) and PEF ($p=0,005$), however in the same comparison for the control group no significant difference could be found for any of the analyzed parameters. Nasobronchial reflex was identified based on VEF_1 percentage of variation after nasal provocation in control group (mean plus two standard deviations), 18,2% of rhinitis group presented nasobronchial reflex ($> 3\%$ fall in FEV_1). Furthermore, for these ones we could verify positive correlation between VEF_1 and $FEF_{25-75\%}$ impairments ($p=0,002/r=0,97$), suggesting distal lower airways involvement. Considering upper airways, the proposed protocol demonstrated similar reactions in the two groups, with no significant differences between them for histamine dose ($p=0,98$), time to reach NPT_{20} ($p=0,97$) and percentage of nasal obstruction ($p=0,97$). Concluding, spirometric impairments showed here suggest the presence of nasobronchial reflex in patients with persistent moderate/severe allergic rhinitis. The proposed protocol proved to be reproducible, without intercurrents and, regarding results showed here, we propose

that it should be thought in clinical practice, in order to improve the diagnosis of the presence of nasobronchial reflex, relevant to patients with bronchial hyperreactivity.

Lista de Abreviaturas

- **ARIA:** Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma (“Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma”)
- **AST:** área de secção transversa (do inglês MCA, minimal crosssectional área)
- **AST-2:** Área de secção transversa 2
- **CEP:** Comitê de Ética em Pesquisa
- **Ct-PN:** Constante de provocação nasal (citado no Abstract como NPT_{20})
- **CVF:** Capacidade vital forçada (citado no Abstract como FVC)
- **C₅H₉N₃ + 2H₃PO₄:** Histamina (sal difosfato)
- **FEF_{x/y%}:** Fluxo expiratório forçado médio em determinados pontos da CVF
- **FEF_{25-75%}:** Fluxo expiratório forçado no intervalo de 25 a 75% da CVF
- **FP:** Função pulmonar
- **HRB:** Hiperreatividade brônquica
- **IgA:** Imunoglobulina tipo “A”
- **IgE:** Imunoglobulina tipo “E”
- **ISSAC:** Estudo Internacional em Asma e Alergias na Infância (“International Study of Asthma and Allergies in childhood”)
- **NaCl:** Cloreto de sódio
- **NaCl 0,9%:** Solução salina contendo cloreto de sódio a 0,9% (solução fisiológica)
- **NO:** Oxido nítrico- **PFE:** Pico de fluxo expiratório (citado no Abstract como PEF)
- **OMS:** Organização Mundial de Saúde
- **PC20:** 20% de queda em VEF₁ após broncoprovocação
- **PN20:** 20% de queda em AST-2 após provocação nasal
- **RA:** Rinite alérgica
- **RnA:** Rinometria acústica
- **RNB:** Reflexo naso-brônquico
- **SNC:** Sistema nervoso central
- **TPN:** Teste de provocação nasal
- **VAI:** Vias Aéreas Inferiores
- **VAS:** Vias aéreas superiores
- **VAS&I:** Vias aéreas superiores e inferiores
- **VEF_t:** Volume expiratório forçado no tempo

- **VEF₁**: Volume expiratório forçado no primeiro segundo da CVF (citado no Abstract como FEV₁)

Lista de Ilustrações

Figura 1: Representação esquemática da classificação da Rinite Alérgica, segundo os critérios da iniciativa “ARIA”. A classificação é atualmente baseada na duração e intensidade dos sintomas (espirros, prurido, rinorréia e obstrução nasal).....	20
Figura 2: Rinograma representando a geometria da cavidade nasal direita de um indivíduo com RA. A linha pontilhada (superior) representa o normal, com cavidade nasal desobstruída e livre de variações anatômicas. As linhas coloridas sobrepostas representam a geometria da cavidade avaliada, demonstrando a obstrução nasal.....	26
Tabela 1: Número de voluntários excluídos após avaliação inicial e motivos determinantes para a exclusão.....	38
Figura 3: Fluxograma demonstrando a avaliação inicial (1 e 2) e o protocolo experimental de investigação (3 a 8).....	41
Figura 4: Espirômetro a fluxo (marca “MIR”, modelo “MiniSpir”) utilizado na coleta dos valores de função pulmonar.....	43
Figura 5: Equipamento de rinometria acústica (marca “GM Instruments”, modelo “Acoustic Rhinometer”) utilizado no monitoramento da provocação nasal a partir do registro dos dados de AST-2.....	44
Figura 6: Frascos dotados de aplicador utilizados na administração das diferentes concentrações de histamina (mg/mL) diretamente na mucosa nasal.....	46
Tabela 2 Análise descritiva para função pulmonar basal e valores de P para comparação entre os grupos por meio de análise não paramétrica bicaudal pelo teste de “ <i>Mann Whitney</i> ”. * $p < 0,05$	50
Figura 7: Gráfico demonstrando valores de PFE basal (pré provocação nasal); grupo rinite (Rinite) vs grupo controle (Controle). Análise não paramétrica bicaudal por teste de “ <i>Mann Whitney</i> ” evidenciou mediana significativamente menor para o grupo rinite quando comparado ao controle. * $p < 0,05$	51
Tabela 3: Média dos valores de função pulmonar (% do previsto) antes (Pré) e após (Pós) a realização do TPN e valores de P para comparação intra-grupos por meio de análise paramétrica bicaudal pelo teste de “ <i>T Student</i> ” * $p < 0,05$	53
Figura 8: Gráficos mostrando que a função pulmonar do grupo rinite apresentou queda considerável após o TPN. Ao comparar os dados antes (Pré) e após (Pós) a realização do TPN, diferenças significativas foram encontradas para os valores de CVF (A), VEF ₁ (B) e	

PFE (C) em porcentagem do previsto. Análise paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “ <i>T Student</i> ”. * $p < 0,05$	54
Tabela 4: Variação da função pulmonar após TPN (em relação à espirometria basal) em porcentagem; média, mediana, desvio padrão e valores de P para comparação entre os dois grupos. Análise não paramétrica bicaudal pelo teste de “Mann Whitney”	57
Tabela 5: Função pulmonar antes (Pré) e após (Pós) TPN (porcentagem do previsto) e alteração após TPN (%; em relação à espirometria basal); apenas para os voluntários identificados com RNB (queda em $VEF_1 > 3\%$).....	59
Figura 9: Gráficos demonstrando que para os voluntários com RNB, ao comparar os dados (porcentagem do previsto) de CVF (A), VEF_1 (B) e PFE (C), antes (Pré) e após (Pós) a realização do TPN, foram encontradas diferenças significativas para os mesmos parâmetros observados ao considerar o grupo rinite como um todo (figura 8), porém com distintos valores de P. Análise paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “ <i>T Student</i> ”. * $p < 0,05$	61
Figura 10: Gráfico demonstrando que entre os 6 voluntários com RNB, quanto maior foi a queda observada em VEF_1 , maior foi a queda em $FEF_{25-75\%}$, pois correlação positiva ($r=0,97$) e significativa (* $p < 0,05$) foi evidenciada entre os valores em questão (porcentagem variação após TPN). Valores de VEF_1 à esquerda (símbolos contornados) e $FEF_{25-75\%}$ à direita (símbolos preenchidos); os símbolos de formato idêntico representam os mesmos indivíduos para os distintos parâmetros demonstrados. Análise não paramétrica realizada pelo teste de “ <i>Spearman</i> ”.....	63
Figura 11: Gráfico comparativo evidenciando diferença significativa na porcentagem de variação da CVF após TPN ao comparar os voluntários com RNB (à esquerda) e grupo controle (à direita), ao contrário do que ocorreu com a mesma comparação considerando o grupo rinite como um todo (tabela 4). Análise não paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “ <i>Mann Whitney</i> ” evidenciando mediana significativamente menor para os indivíduos com RNB quando comparado aos controles. * $p < 0,05$	65
Figura 12: Gráfico demonstrando que ao comparar a porcentagem de variação de VEF_1 após TPN entre os voluntários com RNB (à esquerda) e grupo controle (à direita) foi encontrada diferença significativa, fato este similar ao demonstrado na figura 11 (para CVF). Análise não paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “ <i>Mann Whitney</i> ” evidenciando mediana significativamente menor para os indivíduos com RNB quando comparado aos controles. * $p < 0,05$	66

Figura 13: Porcentagem de obstrução nasal após término da provocação. Todos os voluntários (13-A) e apenas os voluntários que atingiram PN20 (13-B). Comparação entre grupos sem diferença significativa por meio de análise não paramétrica bicaudal pelo teste de “ <i>Mann Whitney</i> ”	68
Tabela 6: Dados da provocação nasal; análise descritiva e comparação entre grupos apenas para os voluntários que atingiram PN20 durante o teste de provocação. Análise não paramétrica bicaudal pelo teste de “ <i>Mann Whitney</i> ”	69
Figura 14: Gráfico representando que a obstrução nasal pôde ser identificada de forma aguda após estimulação da mucosa nasal com a histamina nos dois grupos avaliados. O tempo (minutos) necessário para atingir o PN20 é apresentado para o grupo rinite (à esquerda) e para o controle (à direita).....	71
Figura 15: Gráfico demonstrando que a maioria dos voluntários (76% no grupo rinite e 55,5% no grupo controle) atingiram o PN20 após aplicada a primeira dose de histamina (0,5mg/mL). A dose de histamina necessária para atingir o PN20 pode ser visualizada para o grupo rinite (à esquerda) e para o controle (à direita).....	72
Figura 16: Gráfico ilustrando que não foi encontrada diferença significativa ao comparar a Ct-PN entre os indivíduos com RNB e o grupo controle, evidenciando que o protocolo proposto se comportou de maneira similar para os dois grupos estudados. Análise não paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “ <i>Mann Whitney</i> ”	73
Tabela 7: Porcentagem de variação da função pulmonar após o TPN e constante de provocação (Ct-PN = dose x tempo); apenas para os voluntários com RNB.....	75

Reumo.....	vii
Abstract.....	ix
1. Introdução.....	18
1.1 Vias aéreas.....	18
1.2 Rinite Alérgica.....	19
1.3 Exames Complementares na rinite Alérgica.....	21
1.3.1 Testes Cutâneos.....	21
1.3.2 Testes de Provocação Nasal.....	22
1.4 Obstrução nasal e Avaliação da Permeabilidade Nasal.....	24
1.4.1 Avaliação Objetiva da Obstrução Nasal.....	25
1.4.2 Rinometria Acústica (RnA).....	26
1.5 Rinite Alérgica e Asma.....	27
1.5.1 Perda da Função Nasal.....	28
1.5.2 Propagação da Inflamação pelas Vias Aéreas.....	29
1.5.3 Propagação da Inflamação pela Circulação Sistêmica.....	29
1.5.4 Inflamação Neurogênica e Reflexo Naso-brônquico.....	30
1.6 Esprometria na Avaliação do Reflexo Naso-brônquico.....	31
2. Objetivos.....	36
2.1 Objetivo Geral.....	36
2.2 Objetivos Específicos.....	36
3. Sujeitos e Método.....	37
3.1 Sujeitos.....	37
3.1.1 Critérios de Inclusão.....	39
3.1.2 Critérios de Exclusão.....	39
3.2 Método.....	40
3.2.1 Desenho e locais do estudo.....	40
3.2.1.2 Protocolo Experimental de Investigação.....	41
3.2.2 Comitê de ética em Pesquisa.....	41
3.2.3 Procedimentos de Avaliação das Vias Aéreas.....	42
3.2.3.1 Lavagem da Cavidade Nasal.....	42
3.2.3.2 Avaliação da Função Pulmonar.....	42
3.2.3.3 Avaliação Objetiva da Permeabilidade Nasal.....	43

3.2.3.4 Teste de Provocação Nasal.....	45
4. Análise Estatística.....	48
5. Resultados.....	49
5.1 Função Pulmonar da População Geral.....	49
5.2 Função Pulmonar dos Voluntários com Reflexo Naso-brônquico.....	58
5.3 Rinometria Acústica e Provocação Nasal.....	67
6. Discussão.....	76
7. Conclusão.....	82
8. Considerações Finais.....	83
9. Anexos.....	84
10. Referências Bibliográficas.....	92

1. Introdução

1.1. Vias Aéreas

Basicamente as vias aéreas superiores (VAS) consistem das cavidades nasais e seios paranasais.¹ A mucosa nasal é caracterizada por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado, onde podem ser encontrados (mucosa e submucosa) diferentes tipos de células inflamatórias, como linfócitos T e B, mastócitos, monócitos, neutrófilos, basófilos e eosinófilos. Há também grande quantidade de glândulas seromucosas, estruturas vasculares e nervosas.²

A cavidade nasal é considerada parte indissociável do restante das vias aéreas, pois representa a porta de entrada do sistema respiratório. Sendo assim, assume papel protetor das vias aéreas superiores e inferiores (VAS&I), exercendo funções primordiais de filtração do ar contra alérgenos e poluentes externos, aquecimento e umidificação, condicionando o ar inspirado para os pulmões. Além disso, a cavidade nasal contribui na regulação dos processos de ventilação e perfusão das vias aéreas inferiores (VAI).³

Constituídas por brônquios e bronquíolos, as VAI também são caracterizadas por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado similar ao das VAS. Diversas evidências clínicas e experimentais descritas na literatura sugerem que estímulos nocivos às VAS afetam a fisiopatologia das VAI,¹ porém poucos estudos avaliaram as vias aéreas VAS&I simultaneamente nos mesmos indivíduos. Tais estudos demonstraram fortes correlações quanto a presença de infiltrados celulares e outros marcadores, como por exemplo, a espessura da lâmina reticular.⁴

Disfunções das VAS&I são frequentemente coexistentes, incluindo desde processos infecciosos comuns, como por exemplo, pelo vírus da gripe, até processos inflamatórios alérgicos complexos como a rinite alérgica, que ocorre em cerca de 75% dos pacientes com asma de etiologia alérgica. É fato consolidado também que a presença da rinite alérgica pode causar piora da asma por meio de mecanismos distintos.^{1,5}

Sendo assim as VAS&I devem ser consideradas de forma indissociável,⁵ uma vez que a abordagem fragmentada pode levar a lapsos na compreensão completa de suas funções e fisiopatologia, resultando em dificuldades no manejo de grande número de pacientes, especialmente aqueles acometidos por doenças alérgicas das vias aéreas.⁴

1.2. Rinite Alérgica

A rinopatia inflamatória alérgica ou rinite alérgica (RA) é definida clinicamente como um transtorno sintomático do nariz com inflamação da mucosa nasal mediada pela imunoglobulina “E” (IgE), induzida pela exposição a alérgenos.⁵ Especificamente o que distingue a inflamação alérgica dos outros tipos de inflamação inclui não só a síntese e liberação aumentada de IgE, mas também a ativação IgE-dependente dos mastócitos e a infiltração da mucosa nasal pelas células inflamatórias,⁶ podendo desencadear sintomas que caracterizam a inflamação da mucosa nasal. Os sintomas são prurido, espirros, rinorréia e obstrução nasal e são reversíveis espontaneamente ou sob tratamento.^{5,7}

Previamente a RA era classificada com base no tempo de exposição, em sazonal perene e ocupacional, contudo após publicação da iniciativa ARIA – “*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*” juntamente com a recomendação da Organização Mundial da Saúde (OMS) a RA é atualmente classificada de acordo com a duração dos sintomas em intermitente ou persistente e de acordo com a intensidade dos sintomas em leve ou moderada/grave (figura 1; página 20), devendo ser levados em consideração critérios associados à qualidade de vida.^{2,5}

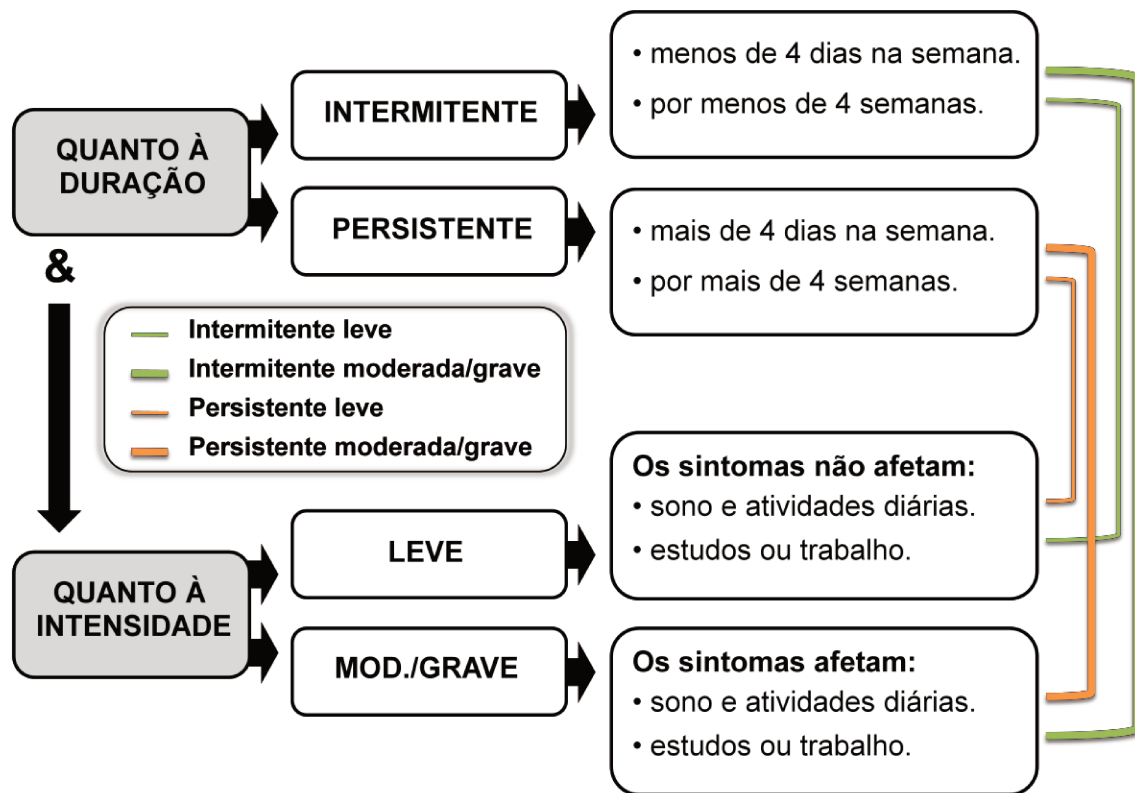


Figura 1: Representação esquemática da classificação da Rinite Alérgica, segundo os critérios da iniciativa “ARIA”. A classificação é atualmente baseada na duração e intensidade dos sintomas (espirros, prurido, rinorréia e obstrução nasal).

A RA é considerada um problema de saúde pública afetando mais de 400 milhões de pessoas no mundo todo e apresenta prevalência alta nos países industrializados. Entre os indivíduos diagnosticados com RA, 80% desenvolvem os sintomas até os 20 anos de idade, refletindo diretamente na vida social, afetando a produtividade no trabalho e o aprendizado na escola.⁷

Apesar de ser considerada uma doença comum, até o começo da década passada a epidemiologia da RA era pouco esclarecida, devido à ausência de um método padronizado para identificá-la,^{5,7} porém em estudo multicêntrico internacional foram apresentados dados de prevalência da RA com base em metodologia padronizada.⁸

No Brasil, o estudo “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) foi realizado em duas fases, a primeira (fase 1) foi finalizada em 1996 e um segundo levantamento (fase 3) foi finalizado em 2003. O estudo demonstrou ao fim da fase 3 ligeira diminuição da prevalência em relação à fase 1 quanto ao diagnóstico de

rinite grave (que afeta sono e/ou tarefas diárias), com prevalência de 19,3% nas crianças com idades entre 6 e 7 anos e de 21,4% nos jovens com idades entre 13 e 14 anos.⁸ Contudo, dados a respeito da população adulta ainda são pouco esclarecidos.²

Apesar da existência de alguns estudos epidemiológicos consistentes e internacionalmente padronizados, é provável que os dados de prevalência no caso da RA sejam subestimados. Isso ocorre em virtude do crescimento constante da população afetada e devido ao fato de que muitas vezes o próprio doente não atribui os sintomas à doença, surgindo assim um grupo de indivíduos acometidos que não procuram atendimento clínico especializado e logo ficam afastados das estatísticas epidemiológicas.⁵

O diagnóstico da RA é usualmente clínico, incluindo a história pessoal e familiar de atopia e exames físicos. Exames complementares podem e devem ser associados, como testes cutâneos, dosagem de IgE específica e total, análise da citologia e histologia nasal, métodos endoscópicos e testes de provocação nasal (TPN), sendo que particularmente os TPN, além de auxiliarem no diagnóstico da RA são considerados ferramenta valiosa na pesquisa.^{2,5}

1.3. Exames Complementares na Rinite Alérgica

1.3.1. Testes Cutâneos

Testes de hipersensibilidade imediata são amplamente utilizados, pois evidenciam reações alérgicas mediadas por IgE na pele.⁵ O teste epicutâneo é considerado uma das ferramentas diagnósticas mais bem consolidadas na área de alergia. Sua utilização ampla ocorre devido à facilidade e rapidez na sua realização e baixa ocorrência de efeitos adversos (risco próximo a 0,05%), além de não ser doloroso para o paciente.^{5,9}

Tradicionalmente, o teste é realizado por meio da aplicação epicutânea de diferentes extratos contendo alérgenos específicos, incluindo a histamina como controle positivo de reação e a solução fisiológica (NaCl 0,9%) ou o veículo do alérgeno testado como controle negativo.¹⁰

Para a correta interpretação do teste o resultado deve ser lido 20 minutos após exposição epicutânea dos alérgenos.^{5,11} Durante a leitura o critério utilizado para considerar o teste positivo é o surgimento de reação cutânea caracterizada por pápula com 3 mm ou mais de diâmetro, juntamente com a ausência de reação no local do

controle negativo.⁵ Alguns autores sugerem que a avaliação do eritema local também seja considerada, porém é um aspecto de difícil quantificação.¹¹

Resultados inconclusivos como o falso positivo ou falso negativo ocorrem geralmente em função de técnica ou material inadequado, como por exemplo, a má qualidade do extrato. Na população com sintomas subclínicos de doença alérgica da via aérea é observado entre 7,5 e 19% de testes epicutâneos positivos.¹¹ Portanto os estes epicutâneos devem ser considerados como ferramenta auxiliar no diagnóstico da RA, sendo evidente a necessidade da avaliação criteriosa no estabelecimento do diagnóstico das alergias, com suporte da história, exame físico e outras ferramentas diagnósticas associadas.

1.3.2. Testes de Provocação Nasal

O TPN é utilizado na investigação das reações inflamatórias (imediatas e tardias) induzidas na mucosa nasal e tem se mostrado crucial na investigação da fisiopatologia, imunologia e farmacoterapia da RA. Além disso, possibilita a avaliação da eficácia de terapias medicamentosas em andamento, escolha da imunoterapia específica local (nasal) e pode oferecer o acesso à hiperreatividade brônquica (HRB) mediante estimulação das VAS, pois as VAS&I apresentam respostas similares e concomitantes mediante exposição a estímulos.^{12,13}

Os TPN são úteis no diagnóstico da RA em casos de maior complexidade, como por exemplo, indivíduos sintomáticos que possuem teste cutâneo positivo para vários alérgenos. Nestes casos, os TPN permitem a confirmação da resposta clínica perante estimulação da mucosa nasal com aéroalérgenos específicos, complementando as informações fornecidas pelo teste epicutâneo e história do paciente.^{12,13}

Apesar de seu espectro de utilização amplo, a grande diversidade na técnica e a pequena quantidade de dados publicados referentes à variabilidade das respostas em populações específicas constituem obstáculos na padronização dos testes de maneira a torná-los uma ferramenta melhor aceita para diagnóstico. Sendo assim, o TPN deve ser considerado auxiliar no diagnóstico, aliado aos demais exames complementares como o teste cutâneo e a rinoscopia anterior (avaliação anatômica das cavidades nasais), agregando o máximo de informações possíveis, possibilitando assim aperfeiçoar a precisão diagnóstica.^{12,13}

Além dos benefícios da utilização de alérgenos específicos, existem as provocações inespecíficas, que são utilizadas com mais frequência na pesquisa e são menos usuais para fins diagnósticos na clínica. Isto ocorre pois as provocações inespecíficas são particularmente indicadas para o reconhecimento e estudo da hiperreatividade da mucosa nasal.^{13,14}

Diversos são os agentes utilizados na provocação inespecífica tais como a histamina, metacolina e capsaicina. Contudo, para escolha da substância a ser utilizada no TPN, deve-se levar em consideração a acessibilidade à mesma e que cada substância promove a estimulação de diferentes aspectos da hiperreatividade tissular.^{13,14}

A histamina, por exemplo, é considerada um ótimo marcador para resposta nasal vasomotora e reflexo nervoso, pois sendo o mais potente mediador da resposta vasomotora específica e não específica, age diretamente na mucosa e nos reflexos nervosos que atuam sobre os vasos e glândulas. O TPN realizado com histamina tem como resposta clínica nasal prevalente o edema com conseqüente congestão nasal.¹⁴

De maneira similar à histamina, a substância P (neuropeptídeo encontrado nas terminações nervosas parassimpáticas aferentes da mucosa nasal) também está relacionada à resposta vasomotora. Apesar disso, quando utilizada como agente provocador em doses mais elevadas a substância P pode causar aumento da secreção de muco concomitante aos fenômenos vasomotores.¹⁵

Já a metacolina age de forma predominante sobre os receptores colinérgicos da mucosa nasal estimulando as glândulas secretoras de muco, porém parece não afetar o sistema vascular. Desta forma, causa apenas o aumento da secreção de muco com ausência de congestão nasal.¹⁴

Outro ponto importante, além da escolha da substância a ser utilizada no teste, é o monitoramento dos sintomas desencadeados. Os sintomas podem ser avaliados de maneira subjetiva por meio de escores clínicos padronizados, porém existem métodos objetivos para o monitoramento da obstrução nasal induzida pelo TPN que demonstram melhor eficácia quando comparado aos escores clínicos, como a rinomanometria e a rinometria acústica.¹⁶

1.4. Obstrução nasal e Avaliação da Permeabilidade Nasal

O aumento na resistência nasal ao fluxo aéreo caracteriza a obstrução nasal, o que consequentemente causa diminuição da permeabilidade aérea das cavidades nasais.¹⁷ É considerado um dos sintomas mais comuns nos pacientes com rinite alérgica, e responsável pela procura dos pacientes pelo atendimento clínico especializado.^{3,17,18}

O local de maior resistência ao fluxo aéreo dentro das cavidades nasais reflete grande interesse nas pesquisas. Em indivíduos saudáveis, o ponto de resistência máxima ao fluxo aéreo situa-se ao nível da válvula nasal, descrita por “Mink” (1920) como formada pela junção das cartilagens alar e súpero-lateral. Já em pacientes com rinite o ponto de obstrução máxima é normalmente próximo da região anterior do corneto inferior.^{19,20}

Diversas podem ser as causas da obstrução, incluindo a congestão nasal, alterações anatômicas como a presença de pólipos ou sinéquias e desvio de septo, além do aumento da secreção de muco, hipertrofia de cornetos nasais, presença de adenóides e colapso valvular nasal.²¹

A sensação da congestão nasal é considerada a queixa mais freqüente nos serviços de referência e pode ser definida como restrição objetiva ao fluxo aéreo da cavidade nasal decorrente de patologia mucosa e/ou aumento de secreção mucosa, excluindo as variações anatômicas.¹⁸ A congestão nasal aguda tem origem vascular pelo ingurgitamento sanguíneo dos sinusóides cavernosos, porém o influxo de células imunológicas aliado ao extravasamento de plasma e o consequente remodelamento da mucosa nasal também participam deste fenômeno.¹⁸ Assim, a congestão nasal apresenta-se como problema clínico complexo por envolver fatores estruturais, de mucosa e até psicológicos.²¹

O primeiro método descrito para acessar a obstrução nasal foi realizado por “Zwaardmakerl” (1889). Trata-se de um método semi-quantitativo que observa a condensação do vapor de ar expelido sobre um espelho posicionado logo abaixo às cavidades nasais.²²

Posteriormente, diversos tipos de escores foram propostos para padronizar a avaliação da obstrução nasal, permitindo o acompanhamento dos sintomas de um determinado paciente ou mesmo a comparação dos sintomas entre indivíduos distintos, porém a percepção do fluxo aéreo nasal é subjetiva. A completa ou moderada obstrução nasal é facilmente identificada por tais métodos, contudo eventos de menor proporção podem não ser perceptíveis e assim não são identificados por escalas subjetivas.^{19,21}

Em virtude disso, os métodos de avaliação objetiva da obstrução nasal são considerados os mais adequados para este fim, pois além de documentarem os resultados de forma padronizada não sofrem influência de uma percepção subjetiva.

1.4.1. Avaliação Objetiva da Obstrução Nasal

A aquisição de dados provenientes de todo e qualquer método que avalia objetivamente a permeabilidade nasal é dependente da espessura da mucosa, que por sua vez é dependente das alterações nos volumes sanguíneo local e de fluidos transcapilares,¹³ de modo que o grau de inundação dos seios venosos profundos da mucosa regula sua espessura, o volume aéreo e a obstrução.¹²

Atualmente os métodos disponíveis para a análise objetiva do volume aéreo e da obstrução nasal são a espirometria nasal, medição do pico de fluxo nasal (inspiratório e expiratório), oscilometria, rinomanometria e rinometria acústica (RnA), entre outros.^{12,16} Os resultados provenientes da rinomanometria e da RnA são caracterizados por apresentarem baixo coeficiente de variação e permitem visualização gráfica para facilitar a análise e documentação, sendo que as medidas podem ser realizadas antes e após os TPN e podem ser facilmente comparadas.^{5,16}

A rinomanometria consiste na análise do fluxo aéreo transnasal em uma cavidade por vez, dependendo da pressão transnasal, que é acessada contralateralmente durante a respiração.¹⁶ Seus resultados fornecem dados sobre pressão, volume e fluxo aéreo nasal,¹² porém é uma técnica complexa e demanda mais tempo quando comparada às demais.²²

O exame pode ser realizado de três maneiras distintas, denominadas anterior ativa, anterior passiva e posterior ativa,¹² sendo que a rinomanometria anterior ativa é a técnica mais empregada e tem sido adotada como padrão para medição da resistência nasal e fluxo aéreo.^{16,21}

Já a RnA, técnica sucessora à rinomanometria, foi introduzida há pouco mais de duas décadas e apesar de ainda ser pouco utilizada já foi apontado como método alternativo promissor.²³ A técnica é de realização simples, requer cooperação mínima do paciente e permite avaliação da obstrução nasal de maneira precisa por meio da determinação da

distância entre dois pontos, derivando assim medidas de áreas de secção transversa (AST) e volumes aéreos nas cavidades nasais.^{17,24}

1.4.2. Rinometria Acústica (RnA)

A RnA é baseada no princípio de que a impedância de um tubo à pressão de ondas acústicas emitidas (acima de 250 Hz) no seu interior é dependente de alterações locais na geometria do mesmo.²⁴ A partir da reflexão destas ondas acústicas dentro da cavidade nasal é gerado um mapa tomográfico denominado rinograma (figura 2; página 26), pelo qual é possível a avaliação da geometria nasal.²¹

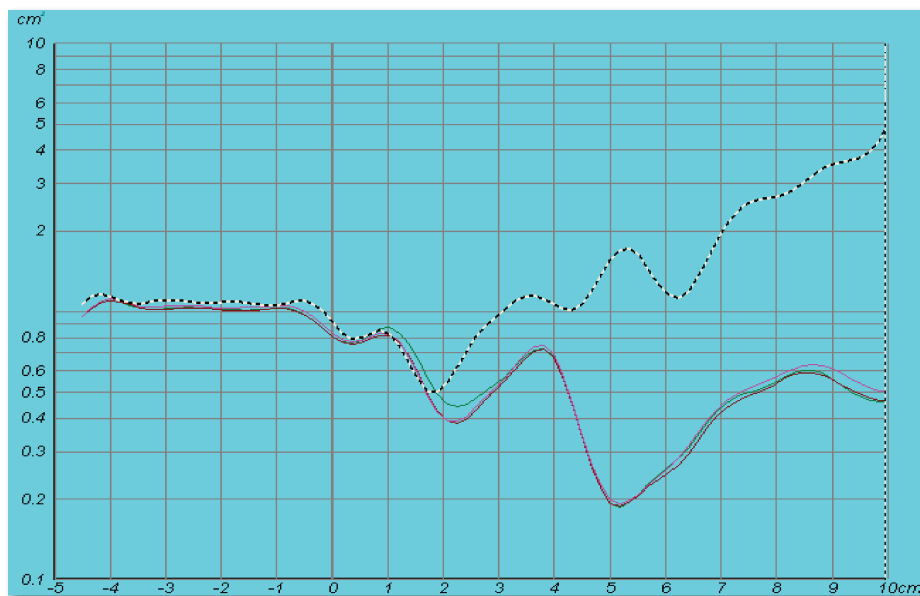


Figura 2: Rinograma representando a geometria da cavidade nasal direita de um indivíduo com RA. A linha pontilhada (superior) representa o normal, com cavidade nasal desobstruída e livre de variações anatômicas. As linhas coloridas sobrepostas representam a geometria da cavidade avaliada, demonstrando a obstrução nasal.

Tal técnica tem a capacidade de monitorar mudanças nas dimensões das VAS em intervalos de tempo curtos, pois é de rápida aplicação. Além disso, apresenta boa reprodutibilidade, não é invasiva, não requer fluxo aéreo constante como a rinomanometria e principalmente, não só determina a existência da obstrução nasal, mas é capaz de localizá-la. Isso se torna possível uma vez que a correta interpretação e

manipulação dos dados permitem a identificação do ponto de menor AST, de valores referentes às AST em distâncias determinadas e dos volumes aéreos em locais específicos da cavidade nasal.²⁴

Apesar das diversas vantagens citadas, cuidados específicos devem ser tomados ao realizar o exame de RnA, pois alguns fatores ambientais podem diminuir sua precisão, como a presença de ruído no ambiente, a temperatura do ambiente e a umidade relativa do ar. Além destes fatores, a postura inadequada do indivíduo avaliado no momento do exame pode interferir nos resultados.²¹

Devido ao fato da existência de um ciclo nasal atuante em ambas as narinas que se alterna entre congestão e descongestão contralateral, a medida de RnA usualmente é realizada nas duas narinas adotando-se as duas medidas como constante.¹⁷ Além disso, recomenda-se que o rinograma seja obtido em momentos de pausa respiratória, pois a respiração induz alterações nas ondas acústicas levando a maior divergência nos resultados.²¹

Considerando as peculiaridades citadas, a utilização da RnA na rotina clínica durante avaliações das respostas nasais à provocação ainda não é consolidada. Apesar disso, a RnA apresenta uma série de vantagens sobre outras técnicas, como a rápida aplicação e necessidade de mínima cooperação por parte do indivíduo avaliado, por isso demonstrou ser um método promissor e bem tolerado na avaliação pediátrica e tem seu valor já estabelecido nas pesquisas, em conjunto com os TPN.^{5,24}

1.5. Rinite Alérgica e Asma

A asma é por definição inflamação crônica das VAI caracterizada por obstrução reversível ao fluxo aéreo, que contribui para a hiperreatividade das vias aéreas. Durante o processo inflamatório ocorre infiltrado celular na mucosa brônquica com a presença de linfócitos e eosinófilos, incluindo ativação dos mastócitos e lesão do epitélio brônquico.²⁵ A doença na maioria das vezes se manifesta na infância por meio de episódios recorrentes de obstrução, que podem variar quanto a frequência e intensidade.²⁶

Entre pacientes com asma alérgica a prevalência da RA pode chegar a 90%, sendo a RA considerada como um fator de risco para o desenvolvimento da asma. Além disso, ao apresentar sintomas nas VAS, indivíduos com RA e asma associadas o fazem de maneira

mais intensa ao comparar àqueles com RA isolada. Estes indivíduos conseqüentemente apresentam sintomas exacerbados também nas VAI.¹

Diversos estudos focados na epidemiologia, fisiopatologia e clínica das VAS&I demonstraram forte associação entre a RA e a asma.^{4,5,8,27,28} Em virtude disso, foi sugerida a denominação “síndrome respiratória alérgica crônica”, embasada pelo conceito de que as VAS&I devem ser consideradas de maneira integral e indissociável, pois apresentam processos inflamatórios similares atuando em conjunto, que podem ser sustentados ou mesmo amplificados por mecanismos ainda não elucidados completamente.^{4,5}

Os possíveis mecanismos pelos quais as doenças das VAS podem afetar as VAI serão descritos a seguir.

1.5.1. Perda da Função Nasal

Em 1968 foi publicada uma tradução do trabalho original de Galeno “*De Usu Partium*” intitulada “On the Usefulness of the Parts of the Body”.²⁹ Neste estudo constam evidências de que o médico e filósofo de origem grega *Claudius Galenus* foi o primeiro a divulgar informações a respeito das funções do nariz, incluindo a de proteção das VAI com sua capacidade de filtrar aquecer e humidificar o ar inspirado.¹

Além disso, a mucosa nasal apresenta funções do sistema imune inato como a síntese de substâncias bactericidas (lactoferrina), funções imunes específicas como a facilitação da secreção de imunoglobulina “A” (IgA) e funções de defesa química como por exemplo a síntese de ácido úrico. Outro produto da mucosa nasal é o óxido nítrico (NO), que também parece exercer papel fisiológico protetor das vias aéreas.¹

Doenças alérgicas das VAS causam perda parcial ou total das funções do nariz, como na obstrução nasal causada pela congestão da mucosa, que irá resultar obrigatoriamente em respiração oral conduzindo ar não condicionado aos pulmões. Um fator importante a ser considerado é que mesmo que haja respiração nasal parcial, com a inflamação crônica há redução da habilidade da mucosa nasal em exercer suas funções.¹

Outra possibilidade de disfunção do nariz mediante inflamação crônica é a não regulação do nível de NO disponível na mucosa das VAS&I, que pode estar diminuído em pacientes com inflamação crônica dos seios paranasais, porém nas doenças alérgicas são encontrados em níveis aumentados, comparados com indivíduos saudáveis.¹

1.5.2. Propagação da Inflamação pelas Vias Aéreas

Em pacientes com rinite ou rinosinusite há uma produção elevada de secreção nas VAS que mediante aspiração para as VAI pode transferir junto à secreção, mediadores que podem levar à inflamação concomitante nas VAI. Este mecanismo é amplamente aceito particularmente após doenças infecciosas das vias aéreas.¹

Possivelmente a presença de tosse logo pela manhã em indivíduos com doença crônica ou aguda das VAS é associada ao acúmulo de secreções na região inferior da faringe, estimulando receptores irritantes. Contudo é questionável se a quantidade de secreção aspirada é suficiente para produzir alterações fisiológicas e gerar exacerbações, ou mesmo contribuir cronicamente para a piora da função das VAI em pacientes com asma.¹

1.5.3. Propagação da Inflamação pela Circulação Sistêmica

A inflamação alérgica da mucosa nasal pode resultar em eventos inflamatórios sistêmicos. Tal hipótese é embasada em estudos que evidenciaram aumento da quantidade de células do sistema imunológico tais como os eosinófilos (eosinofilia) na circulação sistêmica, tanto após testes de provocação das VAS quanto das VAI.¹

Um possível mecanismo envolvido na propagação da inflamação seria a absorção pela circulação sistêmica de agentes espasmódicos oriundos da inflamação alérgica da mucosa nasal, causando contração da musculatura lisa das VAI e induzindo a broncoconstrição.¹

Outra via em potencial é baseada no fato de que os leucócitos circulantes seriam ativados a partir da interação com as moléculas de adesão apresentadas pelo endotélio da mucosa nasal ou por citocinas sintetizadas no local da inflamação alérgica. As células ativadas são então absorvidas pela circulação sistêmica e migram para os tecidos onde há inflamação ativa, que no caso de um paciente asmático inclui a mucosa das VAS&I.¹

Em paralelo, citocinas proinflamatórias presentes na circulação sistêmica mediante inflamação alérgica local das VAS e/ou VAI podem potencializar a reação inflamatória estimulando a medula óssea a liberar mais células inflamatórias na circulação, formando assim um sistema de retroalimentação do processo inflamatório.¹

1.5.4. Inflamação Neurogênica e o Reflexo Naso-brônquico

A inflamação neurogênica é um fenômeno fisiológico pelo qual a produção direta de mediadores pelos nervos sensitivos causa vasodilatação, edema e outras manifestações inflamatórias. Evidências previamente relatadas suportam a presença da inflamação neurogênica nas doenças alérgicas das vias aéreas, principalmente na asma e na RA.³⁰

A inflamação alérgica das vias aéreas contribui para alterações na excitabilidade das terminações nervosas sensoriais induzindo a produção de neuropeptídeos pelos nervos sensoriais das vias aéreas.³¹ A produção rápida de neuropeptídeos resulta em contração da musculatura lisa e parece modular a inflamação alérgica por meio da interação com células do sistema imunológico. Esta via representa a atuação da inflamação neurogênica nas alergias respiratórias.³²

O mecanismo exato pelo qual a inflamação neurogênica atua causando consequências nas VAI mediante inflamação alérgica primária das VAS ainda não foi esclarecido, porém a existência em humanos de uma via neural de interação denominada reflexo naso-brônquico (RNB) é a hipótese mais bem aceita.¹

Tal reflexo central origina-se nas terminações nervosas sensitivas da cavidade nasal, sendo conduzido ao sistema nervoso central (SNC) pelo nervo Trigêmeo. Posteriormente o reflexo retorna às vias aéreas através da via eferente do nervo Vago, produzindo contração da musculatura lisa local.¹

“Togias” em 1999¹ mostrou experimentalmente que o reflexo nasobrônquico pode estar presente em humanos. Em seu estudo foi observada redução nos valores de função pulmonar obtidos por meio da espirometria em aproximadamente 30% dos indivíduos avaliados com rinite e asma ativas. A redução nos valores foi constatada trinta segundos após a aplicação de capsaicina (estímulo neural específico e potente) por meio de aerosol nasal, de maneira que a substância não fosse inalada para as VAI. A FP retornou ao basal pouco tempo após a provocação e os controles do estudo não apresentaram sinais de obstrução brônquica.

A capsaicina promove a neuroplasticidade (hiperreatividade neural), pois seu receptor TrpV1 é seletivamente expresso nas terminações nervosas sensoriais.³¹ Analisando o fato observado por “Togias” e levando em consideração as características da capsaicina (agente provocador utilizado) pode-se dizer que esta atividade neural pode ser identificada após estimulação intensa e aguda da mucosa nasal.^{1,33}

Além disso, durante a inflamação alérgica presente nas VAS a atividade sensitiva do sistema nervoso parece estar aumentada (caracterizando a hiperreatividade), ficando mais susceptível à percepção de mediadores endógenos e irritantes exógenos. Este fenômeno de hiperreatividade neural pode potencializar o RNB de maneira a desencadear sintomas clinicamente relevantes.^{1,33}

O mecanismo de ativação neural induzido por alérgenos (irritantes exógenos) ainda não foi completamente estabelecido. Entretanto, sabe-se que mediadores sintetizados a partir células imunes recrutadas pelas vias aéreas após exposição a um alérgeno, aliado à produção de neuropeptídeos nas terminações nervosas parecem causar alterações funcionais das fibras pulmonares sensoriais do tipo “C” na asma.^{30,31}

Esta ativação neural parece ser desencadeada pelas neurotrofinas, que interagem diretamente com seus receptores localizados nas terminações nervosas das vias aéreas. Após interação, são enviados sinais tróficos ao SNC, resultando em neuroplasticidade local e suas conseqüentes alterações funcionais.³⁴

1.6. Espirometria na Avaliação do Reflexo Naso-brônquico

A espirometria (do latim, spirare = respirar + metrum = medida) pode ser definida como a medida de ar que entra e sai dos pulmões.³⁵ Consiste de um teste fisiológico que mede como um indivíduo inala e exala volumes de ar em função do tempo, refletindo assim sua função pulmonar.³⁶

Existem dois tipos de espirômetros, os de volume cujos valores são obtidos a partir de um sinal primário de volume, e os de fluxo, que tomam como base o deslocamento de fluxo. Os espirômetros de fluxo são os mais utilizados atualmente, pois são menores, mais leves, os sensores de fluxo podem ser facilmente limpos e desinfetados, e o fato de medirem o sinal de fluxo diretamente determina maior precisão nas variáveis de fluxo.³⁵

Os resultados obtidos por meio do sinal primário, seja fluxo ou volume, dão origem a diversas variáveis espirométricas relevantes:

- **Capacidade vital forçada (CVF):**

Representa o volume máximo de ar exalado com o máximo esforço, partindo do ponto de inspiração total.³⁶ A manobra de CVF é o teste de função pulmonar mais importante, pois num dado indivíduo, durante a expiração, existe um limite para o fluxo máximo que pode ser atingido em qualquer volume pulmonar.³⁵

A partir da CVF são derivadas todas as outras variáveis espirométricas, sendo que prejuízos em seu valor associados a outras variáveis de volume, como o volume expiratório forçado no primeiro segundo da manobra de CVF (VEF_1) auxiliam no diagnóstico de patologias pulmonares restritivas, como por exemplo, a fibrose pulmonar.³⁵

- **Volume expiratório forçado no tempo (VEFt):**

Representa o volume de ar exalado num determinado tempo durante a manobra de CVF; por exemplo, o VEF_1 como já citado acima, é o volume de ar exalado no primeiro segundo da manobra.³⁵

O parâmetro VEF_1 , juntamente com a CVF são os parâmetros espirométricos mais bem estabelecidos até hoje. Apesar de o parâmetro VEF_1 ser o que estabelece melhor reprodutibilidade em suas alterações tanto para doenças restritivas quanto para as obstrutivas (asma, bronquite, enfizema pulmonar), é utilizado de forma consolidada na confirmação do diagnóstico da obstrução brônquica.³⁷

- **Fluxo expiratório forçado médio (FEF x/y%):**

Representa o fluxo expiratório médio de um segmento específico da manobra de CVF; por exemplo, $FEF_{25-75\%}$ é o fluxo expiratório forçado médio na faixa entre 25% e 75% da curva de CVF.³⁵

Este parâmetro é indicado por alguns estudos clínicos como auxiliar na detecção da obstrução das vias aéreas de pequeno calibre especificamente, mesmo sem alterações evidentes em VEF_1 . Entretanto décadas de estudos em seus valores demonstraram resultados controversos neste ponto, sendo assim não é recomendado como critério diagnóstico.³⁸

- **Pico de fluxo expiratório (PFE):**

Seus valores dizem respeito ao ponto de fluxo máximo atingido durante a manobra de CVF, partindo de uma posição de inspiração máxima.³⁶

Os estudos quanto ao consenso dos valores de PFE e sua importância clínica ainda são inconclusivos, porém já é um parâmetro amplamente utilizado como preditivo de exacerbações em programas de manejo da asma. Nestes programas o PFE é avaliado de forma cotidiana pelo próprio paciente por meio de um dispositivo simples e específico denominado “Medidor do Pico de Fluxo”, e a presença de obstrução nas VAI pode ser detectada (de maneira inespecífica) mediante alterações consideráveis em seus valores.³⁵

Prejuízos nos valores de PFE bem como a formação de platô no fluxo expiratório forçado (observado nas curvas obtidas na espirometria) sugerem obstrução das VAS ou

obstrução brônquica proveniente de fatores primários extratorácicos. Sendo assim as variáveis derivadas do fluxo (principalmente PFE e $FEF_{x/y\%}$) podem auxiliar no diagnóstico diferencial de obstrução das vias aéreas.³⁷

Todas as variáveis descritas acima são calculadas com base em equações preditivas já consolidadas na literatura, que levam em consideração o peso, altura e idade de cada indivíduo, gerando assim valores adequados para populações distintas. Os valores resultantes devem ser interpretados à luz dos dados clínicos e epidemiológicos.^{35,39}

A avaliação da função pulmonar por meio de espirometria auxilia na prevenção e permite o diagnóstico e quantificação de possíveis distúrbios ventilatórios.³⁵ Além disso também tem sido utilizada em estudos que avaliaram a HRB em conjunto com testes de provocação brônquica. Neste caso, a espirometria é determinante para a interrupção do teste de provocação após a queda de 20% nos valores de VEF_1 (PC20) considerando assim o teste como positivo.⁴⁰

Após a realização de provocação brônquica em 20 pacientes com RA persistente sem sintomatologia pulmonar pregressa foram encontrados 5 casos com HRB.⁴¹ Entretanto, protocolos de broncoprovocação se restringem à estimulação e avaliação das VAI, sendo indicados apenas na avaliação da HRB isolada. Por isso, novas alternativas diagnósticas já são consideradas para pacientes com RA, incluindo investigação concomitante das VAS&I.

Atualmente, os valores de VEF_1 são considerados marcadores prognósticos precoces para HRB em pacientes com rinite alérgica persistente moderado/grave, porém tanto o VEF_1 quanto o FEF_{25-75} podem estar alterados nos pacientes com RA que apresentam apenas sintomas nasais. Tal fato deixa evidente o conceito de associação entre RA e asma, pois então a espirometria passa a ser grande aliada aos TPN com o objetivo não só de avaliar a HRB de maneira isolada, mas sim as possíveis alterações na função pulmonar provenientes da inflamação da cavidade nasal, ou seja, alterações provenientes do RNB.^{4,28,41}

Diversos protocolos são empregados para a avaliação do RNB, como por exemplo, no estudo realizado por Braunstahl e colaboradores que analisaram a função pulmonar de pacientes com RA por meio de espirometria 24 horas antes e após a realização de TPN específico considerado positivo após PC20. Não foram encontradas alterações significativas nos valores de VEF_1 , porém os valores de PFE demonstraram diferença significativamente relevante.⁴²

Além da espirometria, outros métodos podem ser utilizados como critérios de interrupção do TPN como as medidas de resistência nasal. Entre elas a rinomanometria, permanece como a mais utilizada e padronizada para a avaliação do compartimento nasal. Em 2009 um estudo avaliou a função pulmonar de indivíduos com RA após TPN com histamina e utilizou a rinomanometria como instrumento para determinar a interrupção do teste, que foi considerado positivo após incremento de 100% da resistência nasal total. Neste estudo, os indivíduos que apresentavam asma associada a RA demonstraram diferenças significativas nos valores de VEF_1 quando comparados aos indivíduos com RA isolada.⁴³

Uma alternativa à rinomanometria já citada como uma opção promissora a ser considerada na avaliação do RNB devido às suas características é a RnA. Porém, a utilização dos TPN monitorados pela RnA aliados à espirometria ainda é pouco descrita na literatura, havendo a necessidade da padronização de uma técnica simples que possa ser empregada tanto na pesquisa permitindo comparação entre estudos, quanto na prática clínica, trazendo assim novas abordagens diagnósticas e terapêuticas para a RA.

Em estudo de padronização da técnica utilizando RnA como forma de monitorar o TPN, foi observado que os valores dos volumes nasais se correlacionam melhor com a resistência ao fluxo do que valores das AST, evidenciando que a queda de 22% do volume nos cinco primeiros centímetros da cavidade nasal foi o que mais se aproximou do aumento de 100% na resistência nasal total, sendo recomendado como alvo para a interrupção das provocações.⁴⁴

Apesar dos dados apresentados visando a padronização da RnA, os valores das possíveis alterações na função pulmonar apresentados por indivíduos com RA isolada após a realização de TPN junto à RnA são controversos, tomando muitas vezes como base a avaliação de um único parâmetro espirométrico (VEF_1) para determinar a HRB. Todavia há a necessidade de se estudar os diversos parâmetros espirométricos frente ao estímulo nasal em pacientes com RA, pois outros parâmetros como o FEF_{25-75} e o PFE já foram reconhecidos como potenciais marcadores da obstrução brônquica precoce na RA.

41,42

Além disso, pouco se sabe a respeito do comportamento da função pulmonar de indivíduos saudáveis mediante provocação nasal inespecífica. Tais dados são fundamentais na quantificação da HRB em pacientes com RA, possibilitando a posterior identificação dos indivíduos que possivelmente apresentam RNB dentro desta população.

Levando em consideração todo o embasamento apresentado a respeito da interação existente entre as vias aéreas superiores e inferiores, o presente estudo trabalhou com a hipótese de que o teste de provocação nasal possa sensibilizar o diagnóstico do reflexo naso-brônquico, associando ferramentas que possibilitem a identificação aguda de alterações na função das vias aéreas, como a RnA e a espirometria.

2. Objetivos

2.1. Objetivo Geral:

Avaliar por meio da provocação nasal com histamina a presença do reflexo naso-brônquico.

2.2. Objetivos Específicos:

1. Estabelecer um protocolo capaz de identificar o reflexo naso-brônquico em pacientes com rinite inflamatória alérgica.
2. Comparar a função pulmonar basal e suas possíveis alterações frente ao estímulo nasal inespecífico entre indivíduos que apresentam rinite inflamatória alérgica e indivíduos saudáveis.

3. Sujeitos e Método

3.1. Sujeitos

Todos os sujeitos a participação no presente estudo eram recrutados por meio de contato direto com os pesquisadores, divulgação da pesquisa via intranet UNICAMP ou pelo Ambulatório de Imunologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Ciências Médicas da UNICAMP.

Logo após o primeiro contato, os voluntários eram amplamente esclarecidos pelos pesquisadores quanto à livre participação, procedimentos a serem realizados e utilização dos resultados; estando estas e todas as demais informações necessárias aos voluntários constando no termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2), assinado anteriormente ao início das avaliações por todos os voluntários participantes.

79 voluntários (44 para o grupo “rinite” e 35 para o grupo “controle”) participaram da avaliação inicial. Os voluntários eram orientados a não consumir alimentos que contenham chocolate, pimenta ou cafeína no café da manhã no dia das avaliações, com o objetivo de evitar resultados alterados nos testes.

Após caracterização dos grupos segundo avaliação inicial e critérios de inclusão (Item 3.1.1) e exclusão (Item 3.1.2) foram excluídos 11 dos 44 voluntários avaliados para o grupo rinite e 25 dos 35 avaliados para o grupo controle. Os motivos para exclusão dos voluntários estão representados na tabela 1 (página 38)

Tabela 1: Número de voluntários excluídos após avaliação inicial e motivos determinantes para a exclusão.

GRUPO RINITE		GRUPO CONTROLE	
Excluídos (11)	Motivo	Excluídos (25)	Motivo
2	espirometria obstrutiva	1	espirometria obstrutiva
1	asma	1	espirometria restritiva
1	rinite vasomotora	2	rinite vasomotora
1	rinite persistente leve	3	teste cutâneo inconclusivo
3	rinite intermitente	18	teste cutâneo positivo
2	rinograma incompatível		
1	desistência		

Sendo assim o grupo rinite constituiu-se de 33 voluntários (19 homens e 14 mulheres) com média de idade de 25.5 (18 a 33 anos), diagnosticados com rinite alérgica persistente moderada/grave classificada de acordo com os critérios da iniciativa “ARIA” (Allergic rhinitis and its impacto on asthma)⁵ e confirmada por meio da avaliação, clínica condizente e do teste epicutâneo positivo.

Já o grupo controle constituiu-se de 10 voluntários (4 homens e 6 mulheres), com média de idade 24.7 (17 a 35 anos). Os voluntários eram criteriosamente inclusos, apresentando avaliação e clínica incompatíveis com doenças respiratórias, além da história familiar negativa para rinite e/ou asma. Nenhuma alteração de padrão respiratório ou das cavidades nasais foi encontrada e todos os testes epicutâneos apresentaram-se negativos.

3.1.1. Critérios de inclusão

- Homens e mulheres na faixa etária dos 16 aos 35 anos.
- Voluntários com diagnóstico de rinite alérgica persistente moderada/grave confirmada na avaliação inicial.
- Voluntários que apresentaram as vias respiratórias sadias após avaliação inicial.
- Voluntários capazes de realizar os procedimentos necessários e aptos a fazê-los no período da manhã.

3.1.2. Critérios de exclusão

- Asmáticos ou voluntários com qualquer outra patologia pulmonar crônica.
- Diagnóstico de rinite leve ou intermitente.
- Clínica compatível com rinopatia vasomotora, confirmada após avaliação inicial.
- Voluntários que passaram por processo cirúrgico nas vias aéreas que possam ter causado alteração anatômica a ponto de afetar a função das mesmas.
- Tabagistas.
- Etilistas ou usuários de drogas.
- Uso de medicação antiinflamatória ou qualquer outro medicamento que pudesse influir nas avaliações.
- Mulheres grávidas.
- Menores de idade cujo responsável não pudesse estar presente para acompanhar os procedimentos e/ou não assinasse o termo de consentimento.
- Voluntários incapazes de realizar os procedimentos.
- Voluntários que apresentaram alteração na espirometria inicial compatível com distúrbio ventilatório.
- Alterações anatômicas ou anormalidades encontradas ao exame de rinoscopia anterior.
- Infecção das vias respiratórias no período compreendido entre as duas semanas que antecederam a coleta dos dados.

3.2. Método

3.2.1. Desenho e Locais do Estudo

Trata-se de um estudo clínico-experimental aberto, contendo apenas uma avaliação, organizada da seguinte maneira: inicialmente era realizada no Ambulatório de Imunologia do Hospital das Clínicas da Unicamp a avaliação com ficha específica desenvolvida pelos pesquisadores (anexo 1) contendo dados pessoais, história clínica, antecedentes familiares relacionados a doenças respiratórias, avaliação do padrão respiratório, exame físico das VAS e rinoscopia anterior (realizada pelo Dr. Ricardo de Lima Zollner – médico orientador), bem como as demais informações e exames complementares que eram necessários para caracterização criteriosa da amostra.

Em seguida os voluntários eram submetidos ao teste epicutâneo (“FDA Allergenic LTDA”, Rio de Janeiro, Brasil) contendo bateria de aero-alérgenos padronizada (poeira doméstica, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssius*, *Blomia topcalis*, *Blatella germânica*, pelo de cão, pelo de gato e 3 tipos de fungos típicos do Brasil. O teste epicutâneo, que teve como objetivo confirmar ou não a presença da reação inflamatória alérgica, era realizado sempre pelo mesmo investigador para evitar divergência na técnica.

Posteriormente, os voluntários eram encaminhados à Unidade de Pesquisa em Alergias Respiratórias (Laboratório de Imunologia & Alergia Experimental), mantiveram-se sentados na sala onde eram realizados os exames descritos a seguir, em repouso e aclimação por um período de 30 minutos, sob temperatura (21 a 24 graus Celsius) e umidade (mínima de 50%) controladas, livre de ruídos.

Logo após era realizada lavagem das cavidades nasais, seguida de espirometria e rinometria acústica para obtenção dos dados basais. Posteriormente era realizado o teste de provocação nasal com constante monitoramento da permeabilidade nasal pela rinometria acústica. No momento em que a provocação nasal era considerada positiva pelo critério de 20% de diminuição na “área mínima de secção transversa 2” (AST-2) considerando as duas cavidades nasais como um todo (PN20), nova espirometria era realizada para obtenção dos dados comparativos pós-provocação nasal.

Todos os procedimentos de coleta de dados eram realizados no período da manhã, para minimizar ao máximo a possível influência de fatores cotidianos nos testes, como por exemplo, a variação do clima, atividade física e a alimentação.

3.2.1.2. Protocolo Experimental de Investigação

Todos os procedimentos descritos anteriormente serão detalhados a seguir (itens 3.2.3. e 3.2.4.), contudo para melhor visualização e compreensão da metodologia, segue um fluxograma do protocolo experimental de investigação (figura 3; página 41).

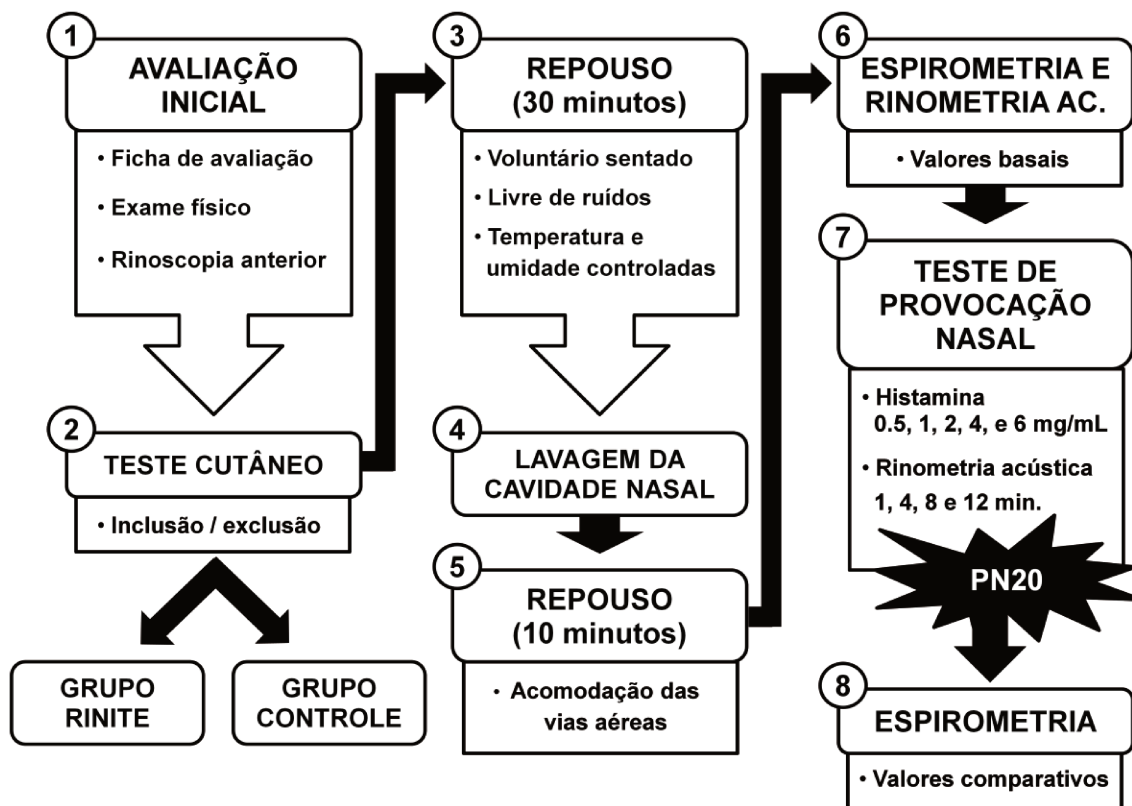


Figura 3: Fluxograma demonstrando a avaliação inicial (1 e 2) e o protocolo experimental de investigação (3 a 8).

3.2.2. Comitê de Ética em Pesquisa

Todos os procedimentos realizados neste estudo, bem como coleta e armazenamento de material biológico, termo de consentimento livre e esclarecido (anexo 2), divulgação da pesquisa para recrutamento de voluntários e divulgação dos resultados foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP), Faculdade de Ciências Médicas UNICAMP, sob o parecer 1063/2010.

3.2.3. Procedimentos de Avaliação das Vias Aéreas

3.2.3.1. Lavagem da Cavidade Nasal

Após o repouso por 30 minutos na sala onde sucederam os exames, era realizada lavagem da cavidade nasal dos voluntários, visando a remoção de secreções, poluentes ambientais e quaisquer outros artefatos que pudessem alterar a leitura correta na rinometria.

O procedimento era realizado com o voluntário sentado, mantendo a cabeça em extensão, instilando-se 5 ml de solução fisiológica 0,9% (NaCl) aquecida a 37 graus Celsius em cada narina por meio de seringa descartável de 20mL. Em seguida eram estabelecidos mais 10 minutos de repouso para acomodação das cavidades nasais, para que a solução (salina) utilizada na lavagem não influenciasse nas medidas de permeabilidade nasal.

3.2.3.2. Avaliação da Função Pulmonar

O exame de escolha para avaliar a função pulmonar dos voluntários foi a espirometria, adotando a manobra de CVF segundo os critérios de realização e aceitabilidade descritos no “ATS/ERS consensus on clinical pulmonary function testing (2005)”.^{36,39}

O equipamento utilizado (figura 4; página 43) foi um espirômetro a fluxo, portátil, microprocessado, modelo “Minispir” (“Medical International Research”, Roma, Itália), conectado a um desktop com sistema operacional “Windows”. O programa “Winspiropro versão 3.6.3” foi utilizado para a coleta, processamento e armazenamento dos dados espirométricos, os quais eram calculados mediante equações de derivação descritas por “Knudson”, referentes à população norte-americana.⁴⁵

Os voluntários eram submetidos ao exame espirométrico em dois momentos distintos da avaliação. A primeira prova era realizada logo após o intervalo que sucedeu a lavagem da nasal, para registrar a função pulmonar basal. Já a segunda prova, caso nenhum distúrbio ventilatório tivesse ocorrido na anterior, era realizada imediatamente após a interrupção do teste de provocação nasal (item 3.2.3.4.) para obtenção dos valores comparativos.



Figura 4: Espirômetro a fluxo (marca “MIR”, modelo “MiniSpir”) utilizado na coleta dos valores de função pulmonar.

Durante a realização da manobra de CVF foram registrados dados de CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} e PFE, seguindo os seguintes passos:

- Descrição do procedimento e orientações cabíveis ao voluntário.
- Voluntário posicionado sentado na cadeira com tronco e cabeça em posição neutra.
- O voluntário era solicitado a realizar uma inspiração máxima seguida de expiração utilizando-se da máxima força possível, por meio de comando verbal vigoroso, partindo sempre do mesmo investigador.
- 3 curvas aceitáveis eram registradas para cada espirometria realizada.^{36,39}
- Bocal descartável ao fim de cada procedimento e clip nasal desinfectado após o uso eram utilizados.

3.2.3.3. Avaliação Objetiva da Permeabilidade Nasal

O método empregado para a avaliação da obstrução nasal induzida pelo teste de provocação nasal foi a rinometria acústica, sendo que o procedimento foi realizado de acordo com “*Consensus report on Acoustic Rhinometry and Rhinomanometry (2005)*”.⁴⁶

O equipamento utilizado (figura 5; página 44) foi o “Acoustic Rhinometer” (“GM Instruments”, Escócia, Reino Unido), acoplado ao mesmo computador onde eram realizadas as provas de função pulmonar. A calibração do equipamento era realizada anteriormente a todas as avaliações, uma vez que o mesmo é altamente influenciável por fatores externos como clima e quantidade de ruído no ambiente. O programa computacional (específico para o equipamento citado) “Naris” (“GM Instruments”) foi utilizado para registro, processamento e armazenamento dos dados.



Figura 5: Equipamento de rinometria acústica (marca “GM Instruments”, modelo “Acoustic Rhinometer”) utilizado no monitoramento da provocação nasal a partir do registro dos dados de AST-2.

A RnA foi utilizada como ferramenta chave para determinar a presença da obstrução nasal após a provocação. Primeiramente era realizada uma medida basal e após aplicada cada dose de histamina (item 3.2.3.4) eram realizadas medidas de monitoramento da permeabilidade nasal nos tempos de 1, 4, 8 e 12 minutos, até que 20% de obstrução em AST-2 (PN20) fosse atingido. A partir deste ponto era determinada a interrupção do TPN, considerando-o como positivo.

Cada medida rinométrica era composta por 4 curvas de cada cavidade nasal (evitando influências do ciclo nasal) para determinar a média de obstrução, sendo que as

curvas consideradas pelos pesquisadores como inadequadas por possível movimentação (do voluntário ou do equipamento) eram excluídas das análises.

O procedimento foi realizado da seguinte maneira:

- Explicação do procedimento ao voluntário.
- Voluntário posicionado sentado na cadeira com a cabeça, tronco e membros em posição neutra.
- Posicionamento do adaptador nasal inicialmente na narina esquerda do paciente.
- Solicitado ao voluntário a interrupção momentânea da respiração (aproximadamente 4 segundos) mantendo a boca fechada, tronco e cabeça em posição ereta.
- Realização da medida rinométrica e registro do rinograma.
- Repetição do procedimento na narina direita.

3.2.3.4. Teste de Provocação Nasal

No presente estudo foi adotada a provocação nasal classificada como inespecífica, utilizando a histamina como agente de provocação.

A histamina ($C_5H_9N_3 + 2H_3PO_4$) sal difosfato (“Sigma-Aldrich Corp., St. Louis, USA”) era diluída em solução salina (NaCl 0,9%) estéril nas concentrações 0,5, 1, 2, 4 e 6 mg/mL. Para cada concentração era preparada uma solução mãe de 10mL filtrada com auxílio de seringa graduada descartável de 20mL e unidade de filtração 0,22 μ m para líquidos. Eram então armazenadas alíquotas de 2mL em frascos plásticos descartáveis graduados (2mL) em freezer a $-20^\circ C$, constituindo um total de 5 alíquotas por concentração. Cada avaliação necessitava da utilização de 1 alíquota de cada concentração, sendo que no momento em que não houvessem mais alíquotas uma nova solução estoque era preparada para armazenamento.

Nos dias de coleta de dados, as alíquotas necessárias eram descongeladas em temperatura ambiente, transferidas para frascos âmbar estéreis dotados de aplicador para administração da solução por meio de spray nasal (figura 6; página 46). Em seguida os frascos eram mantidos dentro da sala de exames, em temperatura ambiente até o

momento da realização do teste. Não houve reutilização das alíquotas de histamina, sendo que as sobras eram descartadas após cada procedimento.



Figura 6: Frascos dotados de aplicador utilizados na administração das diferentes concentrações de histamina (mg/mL) diretamente na mucosa nasal.

As variáveis registradas durante o TPN foram a porcentagem de obstrução nasal no momento do PN20 (considerando AST-2), tempo necessário para atingir o PN20 e a dose de histamina necessária para alcançar o PN20, que era considerada de maneira cumulativa, somando-se todas as doses aplicadas para cada voluntário. Além disso, ao cruzar os dados de tempo e dose de histamina por meio de multiplicação simples (dose x tempo) foi registrada uma constante denominada “Constante de Provocação Nasal (Ct.-PN)”, que também foi utilizada como parâmetro de comparação entre os grupos.

O TPN era realizado de acordo com o seguinte procedimento:

- Voluntário sentado na cadeira.
- Explicação do procedimento e disponibilização de lenços de papel descartáveis.
- Aplicação: ajuste da cabeça do voluntário em posição neutra, oclusão da narina direita com o dedo indicador, introdução do aplicador do frasco e aplicação de uma borrifada da solução de histamina na narina esquerda.
- Aplicação na narina direita.
- Disparo do cronômetro.

- Realização das medidas rinométricas de monitoramento (item 3.2.3.3.).
- Caso não fosse atingido o PN20 até o décimo segundo minuto após a aplicação da primeira concentração, uma nova concentração de histamina era aplicada e novas medidas rinométricas eram realizadas, e assim sucessivamente até que o PN20 fosse atingido.
- O tempo máximo gasto na realização deste procedimento eram exatos 64 minutos, levando em consideração as 5 concentrações de histamina utilizadas. Cada uma delas era monitorada por 12 minutos, mais 1 minuto gasto para aplicação de cada, totalizando os 64 minutos.

4. Análise estatística

Análise descritiva foi realizada e os dados são apresentados como média, mediana e desvio padrão. Além disso, comparações para variáveis paramétricas foram realizadas pelo teste de “*T Student*” e para variáveis não-paramétricas o teste utilizado foi o de “*Mann Whitney*”. Todas as comparações foram realizadas a partir de análise bicaudal, tendo como índice mínimo de significância $p < 0,05$.

Para correlação específica entre os valores de Ct-PN e a porcentagem de variação dos diversos parâmetros avaliados da função pulmonar, bem como correlação entre a porcentagem de alteração nos valores de VEF₁ e FEF_{25-75%} após TPN (ambas análises somente para os voluntários com RNB positivo), foi utilizado teste de “*Spearman*” para variáveis não paramétricas. O programa computacional utilizado na análise estatística foi o GraphPad Prism versão 5.0 (“GraphPad Software, La Jolla, USA”).

5. Resultados

5.1. Função Pulmonar da População Geral

A tabela 2 (página 50) mostra os dados referentes à função pulmonar basal (CVF, VEF₁, VEF₁/CVF, FEF_{25-75%} e PFE), bem como os valores de P obtidos na comparação entre grupos. Apesar de as médias e medianas terem se apresentado maiores para o grupo controle em relação ao grupo rinite, houve diferença estatisticamente significativa apenas para o parâmetro PFE ($p= 0,004$). Os dados referentes ao parâmetro PFE podem ser melhor visualizados isoladamente na figura 7 (página 51).

Tabela 2: Análise descritiva para função pulmonar basal e valores de P para comparação entre os grupos por meio de análise não paramétrica bicaudal pelo teste de “*Mann Whitney*”. * $p < 0,05$.

Parâmetro	GRUPO RINITE			GRUPO CONTROLE			P valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	Média	Mediana	Desvio padrão	
CVF	100,8	101	11,55	102,5	100,5	9,27	0,72
VEF ₁	100,1	100	12,16	103,4	103	9,85	0,43
VEF ₁ /CVF	99	99	7,48	100,1	102,5	6,45	0,89
FEF _{2575%}	100,1	96	26,06	110,6	108,5	31,22	0,31
PFE	100	100	12,05	115,7	110,5	17,02	* 0,004

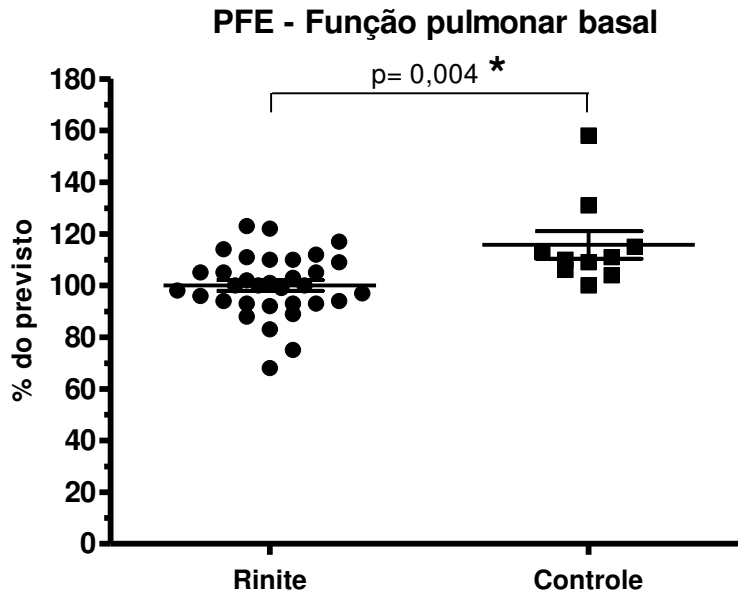


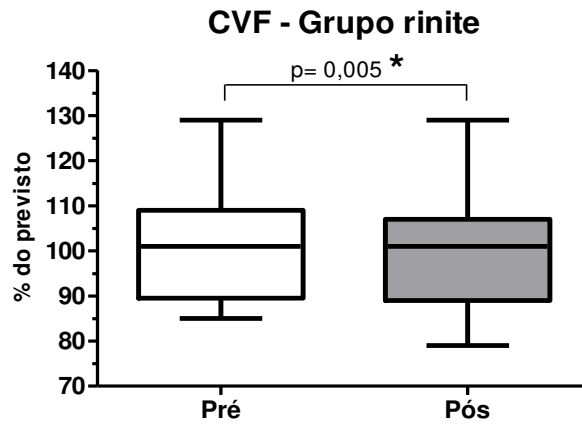
Figura 7: Gráfico demonstrando valores de PFE basal (pré provocação nasal); grupo rinite (Rinite) vs grupo controle (Controle). Análise não paramétrica bicaudal por teste de “*Mann Whitney*” evidenciou mediana significativamente menor para o grupo rinite quando comparado ao controle. * $p < 0,05$.

Ao comparar os valores de função pulmonar obtidos antes e após a realização do TPN não houve diferença significativa para nenhum dos parâmetros analisados no grupo controle (tabela 3; página 53). Contudo ao realizar a mesma comparação (antes vs após TPN) com os dados do grupo rinite foi encontrada diferença significativa para os parâmetros de CVF ($p=0.005$; figura 8-A; página 54), VEF_1 ($p=0.002$; figura 8-B; página 54) e PFE ($p=0.005$; figura 8-C; página 54). Quanto aos valores de VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}$, não foi encontrada diferença significativa (tabela 3; página 53).

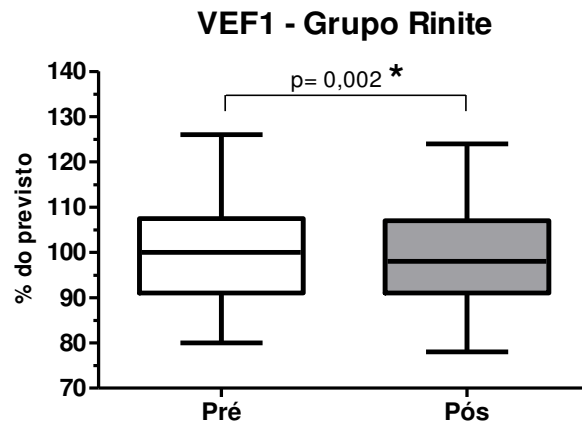
Tabela 3: Média dos valores de função pulmonar (% do previsto) antes (Pré) e após (Pós) a realização do TPN e valores de P para comparação intra-grupos por meio de análise paramétrica bicaudal pelo teste de “*T Student*”. * $p < 0,05$.

Parâmetro	GRUPO RINITE			GRUPO CONTROLE		
	Pré	Pós	P valor	Pré	Pós	P valor
CVF	100,8	99,58	*0,005	102,5	102,1	0,46
VEF ₁	100,1	98,45	*0,002	103,4	103,1	0,52
VEF ₁ /CVF	99,06	98,48	0,16	100,1	100,3	0,66
FEF25-75%	100,1	98,7	0,31	110,3	112,9	0,35
PFE	100	95,94	*0,005	115,7	113,4	0,15

A)



B)



C)

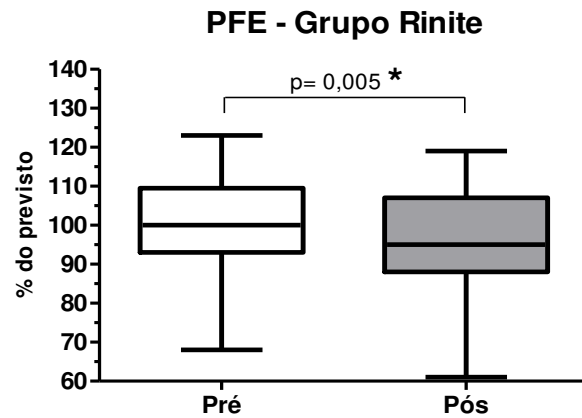


Figura 8: Gráficos mostrando que a função pulmonar do grupo rinite apresentou queda considerável após o TPN. Ao comparar os dados antes (Pré) e após (Pós) a realização do TPN, diferenças significativas foram encontradas para os valores de CVF (A), VEF₁ (B) e

PFE (C) em porcentagem do previsto. Análise paramétrica bicaudal realizada pelo teste de "*T Student*". * $p < 0,05$.

Após a realização do TPN, a porcentagem de variação dos valores espirométricos em relação à espirometria basal apresentou médias e medianas menores para o grupo rinite quando comparado ao grupo controle. Apesar disso não houve diferença estatisticamente significativa ao comparar os grupos (tabela 4; página 57).

Tabela 4: Variação da função pulmonar após TPN (em relação à espirometria basal) em porcentagem; média, mediana, desvio padrão e valores de P para comparação entre os dois grupos. Análise não paramétrica bicaudal pelo teste de “Mann Whitney”.

Parâmetro	GRUPO RINITE			GRUPO CONTROLE			P valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	Média	Mediana	Desvio padrão	
CVF	-1,15	-1	2,58	-0,4	-0,5	1,5	0,29
VEF ₁	-1,75	-1	2,88	-0,4	0	1,26	0,18
VEF ₁ /CVF	-0,24	0	3,27	0	0	1,33	0,66
FEF25-75%	-0,9	-1	7,5	2,6	-0,5	7,27	0,31
PFE	-4,06	-4	8,2	-1,8	-1,5	4,29	0,29

5.2. Função Pulmonar dos Voluntários com Reflexo Naso-brônquico

O parâmetro VEF_1 foi adotado para identificar a presença do RNB, sendo que o ponto de corte foi estabelecido a partir do grupo controle, considerando a média de variação de VEF_1 após a provocação nasal acrescida de dois desvios padrões. Dessa maneira, o RNB foi considerado presente nos voluntários do grupo rinite que apresentaram “queda $> 3\%$ para VEF_1 ” após provocação nasal.

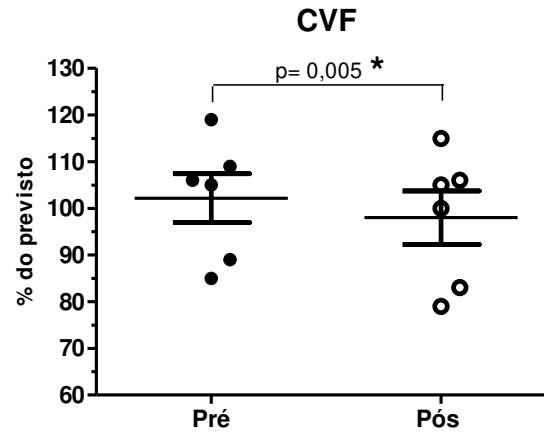
Partindo deste conceito, o RNB foi identificado em 6 voluntários do grupo rinite, constituindo 18,2% da amostra. (tabela 5; página 59). Nenhum parâmetro de função pulmonar basal apresentou diferença significativa quando comparados somente os voluntários com RNB e o grupo controle.

Tabela 5: Função pulmonar antes (Pré) e após (Pós) TPN (porcentagem do previsto) e alteração após TPN (%), em relação à espirometria basal); apenas para os voluntários identificados com RNB (queda em $VEF_1 > 3\%$).

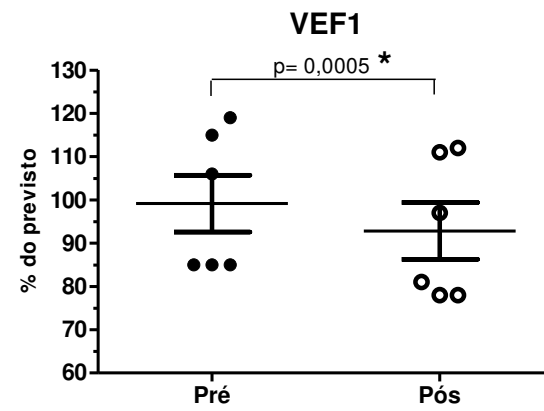
N	* VEF_1			CVF			VEF_1/CVF			FEF25-75%			PFE		
	Pré	Pós	%	Pré	Pós	%	Pré	Pós	%	Pré	Pós	%	Pré	Pós	%
1	106	97	-9	106	106	0	99	90	-9	100	75	-24	109	105	-4
2	85	78	-7	89	83	-7	91	91	-1	76	73	-3	94	82	-12
3	85	81	-5	105	100	-5	80	79	0	54	54	0	68	65	-5
4	85	78	-9	85	79	-7	100	98	-2	87	79	-10	75	61	-18
5	115	111	-4	119	115	-4	95	95	0	102	115	13	112	105	-7
6	119	112	-6	109	105	-4	107	105	-2	110	110	0	110	109	-1

Ao comparar os valores de função pulmonar pré e pós TPN entre os voluntários com RNB foi encontrada diferença significativa para CVF ($p=0,005$; figura 9-A; página 61), VEF_1 ($p=0,0005$; figura 9-B; página 61) e PFE ($p=0,023$; figura 9-C; página 61). Os parâmetros VEF_1/CVF e $FEF_{25-75\%}$ não apresentaram valores estatisticamente significativos. Apesar disso, correlação positiva (figura 10; página 63) pode ser observada entre os valores de VEF_1 e $FEF_{25-75\%}$ (porcentagem de variação após TPN), com $p=0,002$ ($r=0,97$).

A)



B)



C)

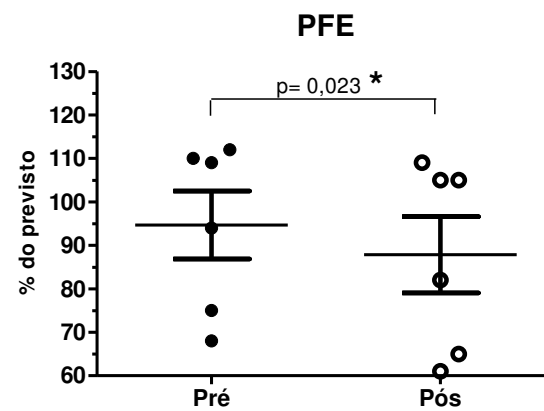


Figura 9: Gráficos demonstrando que para os voluntários com RNB, ao comparar os dados (porcentagem do previsto) de CVF (A), VEF₁ (B) e PFE (C), antes (Pré) e após

(Pós) a realização do TPN, foram encontradas diferenças significativas para os mesmos parâmetros observados ao considerar o grupo rinite como um todo (figura 8), porém com distintos valores de P. Análise paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “*T Student*”. * $p < 0,05$.

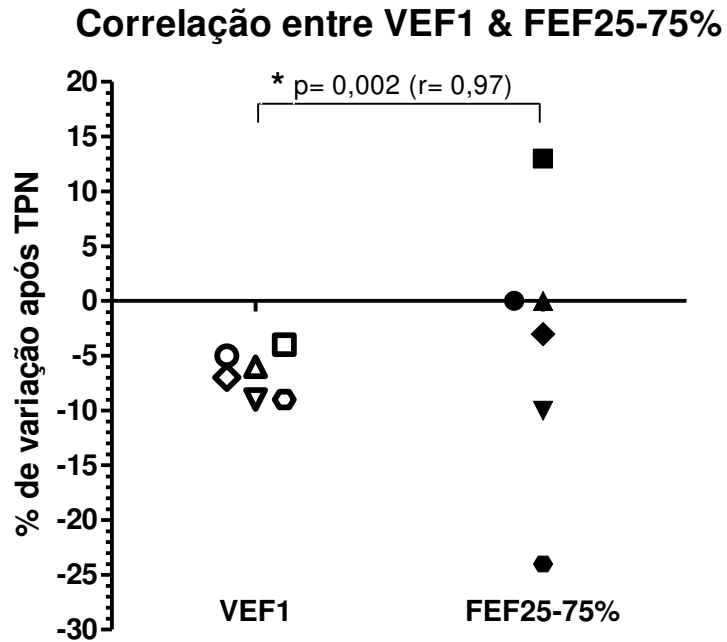


Figura 10: Gráfico demonstrando que entre os 6 voluntários com RNB, quanto maior foi a queda observada em VEF₁, maior foi a queda em FEF_{25-75%}, pois correlação positiva (r=0,97) e significativa (* p<0,05) foi evidenciada entre os valores em questão (porcentagem variação após TPN). Valores de VEF₁ à esquerda (símbolos contornados) e FEF_{25-75%} à direita (símbolos preenchidos); os símbolos de formato idêntico representam os mesmos indivíduos para os distintos parâmetros demonstrados. Análise não paramétrica realizada pelo teste de “*Spearman*”.

Comparando a porcentagem de variação da função pulmonar após TPN apenas entre os 6 voluntários com RNB positivo e o grupo controle (figuras 11 e 12; páginas 65 e 66 respectivamente), foram encontradas diferenças significativas para CVF ($p=0,01$) e VEF_1 ($p=0,001$). Os outros parâmetros avaliados (VEF_1/CVF , $FEF_{25-75\%}$ e PFE) não apresentaram diferença significativa mediante comparação entre grupos.

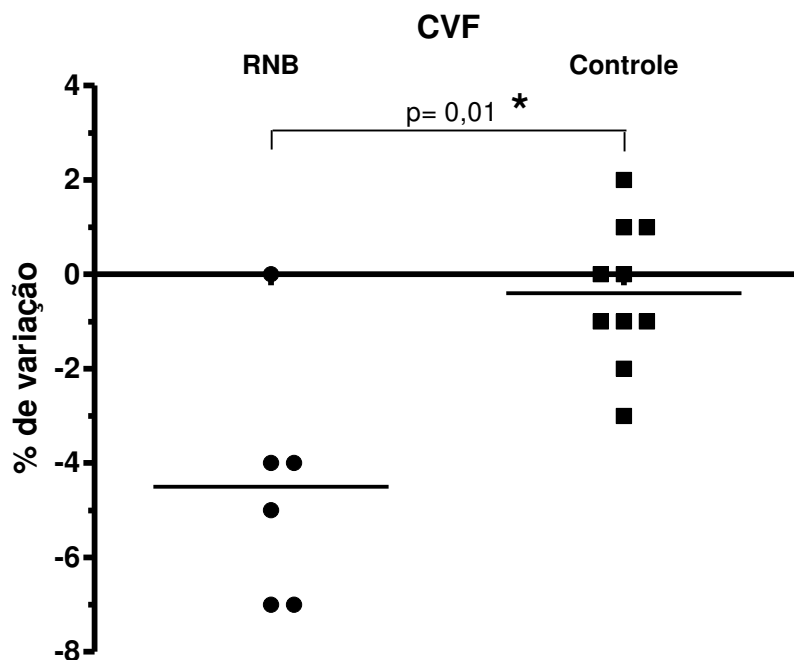


Figura 11: Gráfico comparativo evidenciando diferença significativa na porcentagem de variação da CVF após TPN ao comparar os voluntários com RNB (à esquerda) e grupo controle (à direita), ao contrário do que ocorreu com a mesma comparação considerando o grupo rinite como um todo (tabela 4). Análise não paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “*Mann Whitney*” evidenciando mediana significativamente menor para os indivíduos com RNB quando comparado aos controles. * $p < 0,05$.

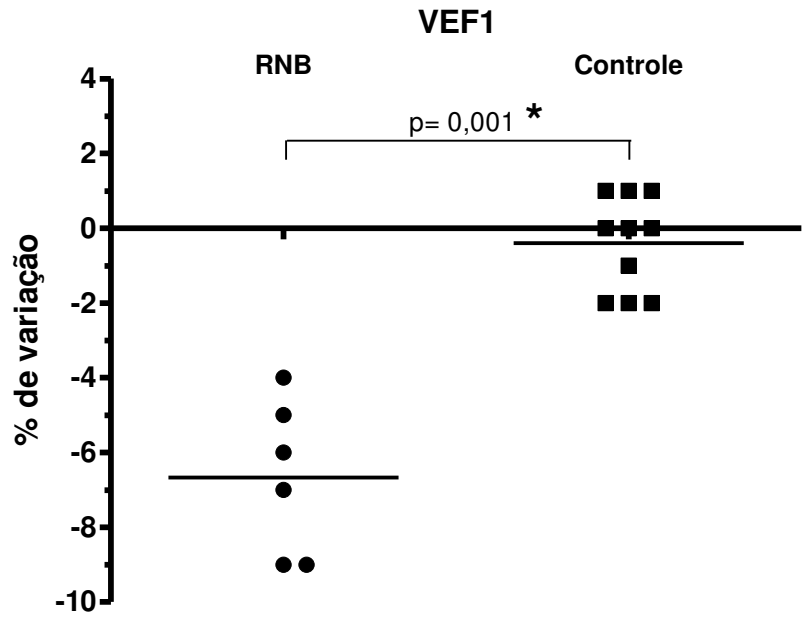


Figura 12: Gráfico demonstrando que ao comparar a porcentagem de variação de VEF₁ após TPN entre os voluntários com RNB (à esquerda) e grupo controle (à direita) foi encontrada diferença significativa, fato este similar ao demonstrado na figura 11 (para CVF). Análise não paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “*Mann Whitney*” evidenciando mediana significativamente menor para os indivíduos com RNB quando comparado aos controles. * p<0,05.

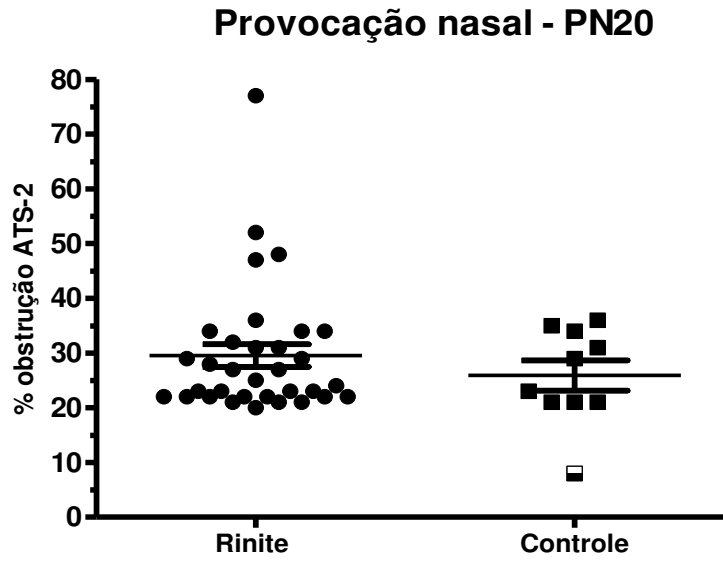
5.3. Rinometria Acústica e Provocação Nasal

Todos os voluntários do grupo rinite atingiram PN20 durante a provocação, considerando o TPN positivo, porém para o grupo controle, um dos voluntários utilizou todas as concentrações de histamina e não conseguiu atingir o mínimo estipulado de 20% de obstrução (figura 13-A; página 68).

Dessa forma, este voluntário com TPN negativo foi excluído das análises para provocação nasal, pelo fato de desviar-se da amostra a ponto de interferir significativamente nas análises.

Não houve diferença significativa para obstrução nasal (figura 13-B; página 68), tempo necessário para atingir PN20, dose de histamina utilizada ao comparar os grupos ou nos valores de Ct-PN (tabela 6; página 69).

A)



B)

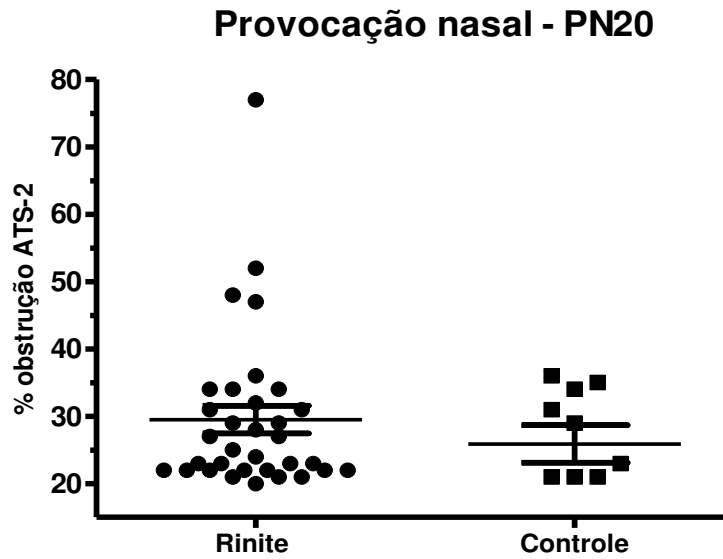


Figura 13: Porcentagem de obstrução nasal após término da provocação. Todos os voluntários (13-A) e apenas os voluntários que atingiram PN20 (13-B). Comparação entre grupos sem diferença significativa por meio de análise não paramétrica bicaudal pelo teste de “*Mann Whitney*”.

Tabela 6: Dados da provocação nasal; análise descritiva e comparação entre grupos apenas para os voluntários que atingiram PN20 durante o teste de provocação. Análise não paramétrica bicaudal pelo teste de “Mann Whitney”.

Parâmetro	GRUPO RINITE			GRUPO CONTROLE			P valor
	Média	Mediana	Desvio padrão	Média	Mediana	Desvio padrão	
Obstrução nasal (%)	29,5	25	11,8	27,89	29	6,4	0,98
Tempo (minutos)	9,27	4	10,62	11,33	4	14,05	0,97
Dose (mg/mL)	1,04	0,5	1,39	1,61	0,5	2,26	0,97
Dose x Tp. (Ct-PN)	22,18	2	60,04	44,78	2	104,8	0,97

O tempo em que os voluntários levaram para atingir o PN20 (figura 14; página 71) foi calculado desde o momento do disparo do cronômetro até o término do teste, somando-se 1 minuto entre cada aplicação de histamina (tempo gasto para aplicar).

Considerando a dose de histamina, no grupo rinite 76% dos voluntários atingiram PN20 após aplicada a primeira dose (0,5mg/mL), 15% responderam após 1,5 mg/mL, 6% após 3,5 mg/mL e apenas 1 voluntário com dose de 7,5 mg/mL. Já no grupo controle entre os 9 voluntários que atingiram o PN20, 55,5% o fizeram após aplicação da primeira dose, 33,3% após 1,5mg/mL e apenas um voluntário (11,1%) respondeu após 3,5mg/mL. Tais dados podem ser melhor visualizados na figura 15 (página 72).

Quanto à Ct-PN, foi utilizada na comparação somente dos 6 voluntários que obtiveram RNB positivo frente a grupo controle. Não foi encontrada diferença significativa com $p=0,76$ (figura 16; página 73).

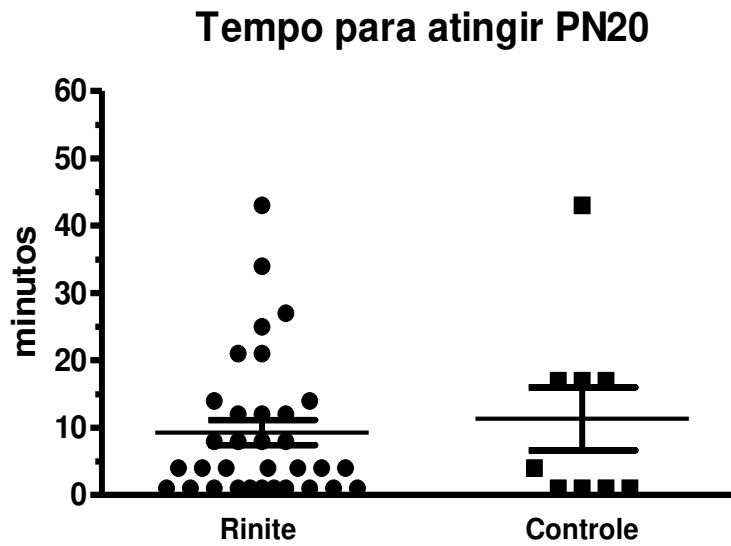


Figura 14: Gráfico representando que a obstrução nasal pôde ser identificada de forma aguda após estimulação da mucosa nasal com a histamina nos dois grupos avaliados. O tempo (minutos) necessário para atingir o PN20 é apresentado para o grupo rinite (à esquerda) e para o controle (à direita).

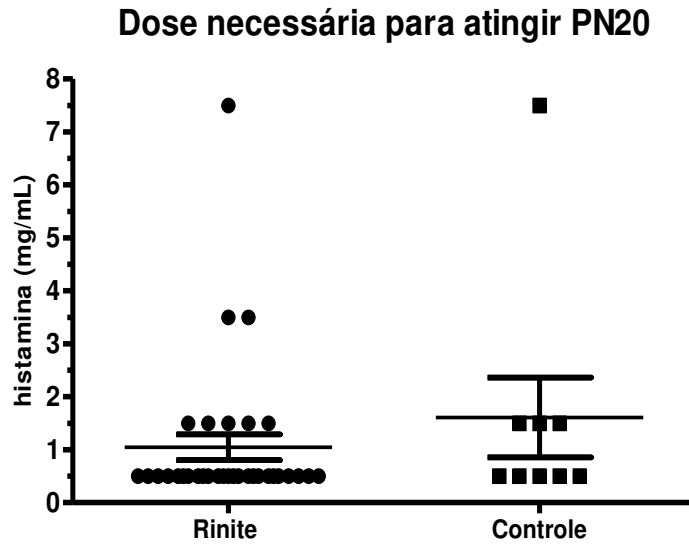


Figura 15: Gráfico demonstrando que a maioria dos voluntários (76% no grupo rinite e 55,5% no grupo controle) atingiram o PN20 após aplicada a primeira dose de histamina (0,5mg/mL). A dose de histamina necessária para atingir o PN20 pode ser visualizada para o grupo rinite (à esquerda) e para o controle (à direita).

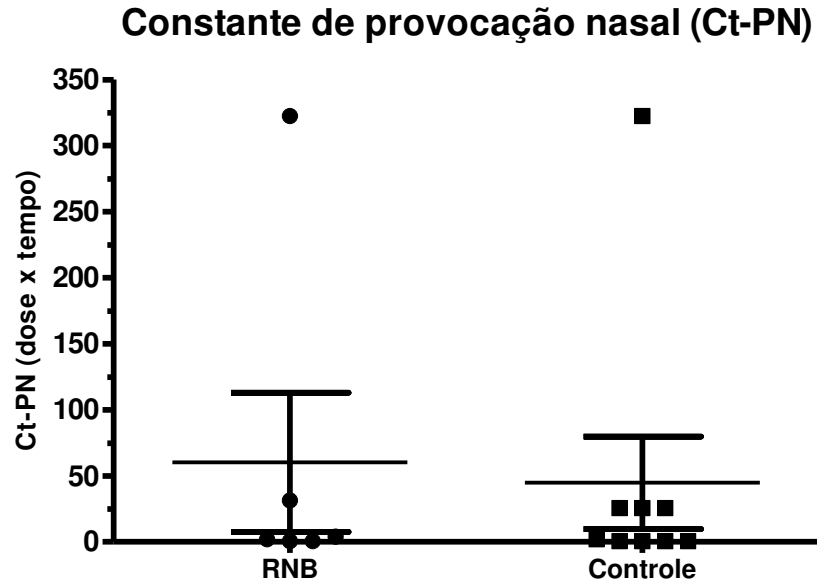


Figura 16: Gráfico ilustrando que não foi encontrada diferença significativa ao comparar a Ct-PN entre os indivíduos com RNB e o grupo controle, evidenciando que o protocolo proposto se comportou de maneira similar para os dois grupos estudados. Análise não paramétrica bicaudal realizada pelo teste de “*Mann Whitney*”.

Não foi encontrada correlação significativa entre a Ct-PN e a porcentagem de queda encontrada para VEF₁, assim como para os demais parâmetros de função pulmonar. Esta análise foi realizada pelo teste de “Spearman”, para variáveis não paramétricas.

A tabela 7 (página 75) reúne dados que permitem a visualização do comportamento da função pulmonar frente à provocação nasal, apenas para os voluntários com RNB.

Tabela 7: Porcentagem de variação da função pulmonar após o TPN e constante de provocação (Ct-PN = dose x tempo); apenas para os voluntários com RNB.

Voluntário	VEF₁	CVF	VEF₁/CVF	FEF25-75%	PFE	Ct-PN
1	-9	0	-9	-24	-4	322,5
2	-7	-7	-1	-3	-12	31,5
3	-5	-5	0	0	-5	0,5
4	-9	-7	-2	-10	-18	4
5	-4	-4	0	13	-7	2
6	-6	-4	-2	0	-1	0,5

6. Discussão

Entre os 44 voluntários que inicialmente compuseram o grupo rinite apenas 33 apresentaram RA classificada como persistente moderada/grave. Considerando que os 11 voluntários excluídos (tabela 1; página 38), apresentaram rinopatia com classificações heterogêneas ou foram excluídos por outros motivos já descritos (item 3.1.2), não foi possível a organização de um novo grupo de pesquisa. Por este motivo optamos por estabelecer apenas um grupo homogêneo quanto à classificação da RA (além do grupo controle), fornecendo dados de uma população específica.

A idade dos voluntários avaliados, tanto para o grupo rinite quanto para o grupo controle apresentou médias similares (25.4 e 24.7 anos, respectivamente) sem diferença significativa ($p=0.4$), confirmando a homogeneidade da amostra também neste quesito.

O grande número de voluntários excluídos do grupo controle deve-se ao fato de que apesar destes voluntários terem se apresentado dizendo-se saudáveis (sem relatar sintomas relacionados a patologias respiratórias) e apresentarem história negativa para asma, rinite ou outras patologias atópicas, ao serem questionados a respeito de sintomas específicos da RA, os quais eles desconheciam, foram relatados como presentes ocasionalmente, porém sem afetar o estudo, trabalho ou mesmo o sono de maneira alguma. Para estes voluntários, o teste cutâneo se confirmou positivo, caracterizando a exclusão do grupo controle sem a possibilidade de inclusão no grupo rinite, por apresentarem avaliação compatível com RA intermitente.

O fato observado acima levanta uma questão já citada no “II Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006”², referente ao número de indivíduos que apresentam sintomas de RA, porém não sabem que os sintomas presentes são desencadeados por esta doença em específico. Outro ponto importante que deve ser ressaltado é que quando os sintomas são apresentados de forma leve, tais indivíduos não procuram atendimento médico.

Situação similar pôde ser observada em estudo epidemiológico padronizado realizado no Brasil (ISSAC)⁸, onde a prevalência da rinite entre indivíduos adolescentes se altera de 21.4% de indivíduos com diagnóstico médico fechado para 29.6% de indivíduos questionados somente a respeito da presença de sintomas, porém sem diagnóstico. Além disso, testes cutâneos positivos podem ser encontrados em até 19% da população assintomática, constituindo um grupo de risco para o surgimento da RA.¹¹

Levando em consideração que cerca de 80% dos indivíduos acometidos pela RA desenvolvem os sintomas até os 20 anos de idade, o número de voluntários sem

sintomas, porém com teste cutâneo positivo excluídos do grupo controle neste estudo sugere que o grupo de risco para o desenvolvimento da RA seja maior na clínica cotidiana do que o apresentado na literatura até então. Este fato ressalta as dificuldades encontradas no diagnóstico da RA.

A diferença significativa encontrada nos valores basais para PFE ($p=0,004$) no presente estudo caracteriza a HRB inespecífica na RA persistente e da suporte à afirmações anteriormente descritas de que o calibre das vias aéreas de indivíduos acometidos por rinite alérgica pode ser menor do que em indivíduos saudáveis.⁴⁷ Tal afirmação foi feita após demonstrada diferença significativa nos parâmetros CVF, VEF₁, PFE e FEF_{50%} ($p<0,05$) na espirometria basal ao comparar 31 indivíduos com rinite isolada (sem classificação mencionada) com 14 indivíduos saudáveis.

Em contrapartida, outros autores não encontraram qualquer diferença significativa ao analisar os mesmos parâmetros espirométricos basais avaliados no presente estudo. Neste caso foram comparados 18 indivíduos com RA sazonal (intermitente) e 18 indivíduos saudáveis, diferente do presente trabalho, onde foram avaliados indivíduos com RA persistente moderada/grave.⁴⁸

Evidências de HRB na RA já foram demonstradas em outros estudos após constatadas alterações nos valores de FEF_{25-75%}, contudo devido a características metodológicas não foram consideradas as VAS. Utilizando protocolo de broncoprovocação com metacolina em 58 indivíduos acometidos por RA isolada (sem classificação mencionada), 34% da amostra apresentou valores de FEF₂₅₋₇₅ < 80% do previsto após provocação, porém o protocolo em questão utilizou queda de 20% em VEF₁ para considerar a provocação positiva.⁴⁹

Posteriormente (2011)⁵⁰, o mesmo grupo de pesquisadores avaliou 4781 militares da marinha italiana com RA por meio do mesmo protocolo. Foi observado que 14% desta população apresentou valores de FEF_{25-75%} < 65% do previsto após a provocação das VAI. Os autores classificaram estes 14% como HRB severa e afirmaram que estes tem 13 vezes mais chance de apresentar HRB quando comparado aos indivíduos (18%) que não apresentaram HRB pelos valores de FEF_{25-75%}.

Outros estudos realizados com protocolos similares ao demonstrado aqui, avaliando também a resposta pulmonar frente ao estímulo nasal, não realizaram comparações entre grupos.⁵¹⁻⁵³ Além disso, distintos são os métodos utilizados, frequentemente incluindo indivíduos com asma associada à RA, que são analisados entre si ou comparados à

presença da RA isolada, nem sempre constando de um grupo controle com indivíduos saudáveis. Sendo assim a comparação entre estudos se torna difícil.

Por exemplo, valores de PFE alterados também já haviam sido demonstrados em 2001, porém o parâmetro não foi avaliado por espirometria e sim por instrumento (específico para medição do PFE) incapaz de avaliar a porcentagem em relação ao previsto. Além disso, não houveram comparações entre os grupos para função pulmonar basal.

No caso, ao comparar 9 indivíduos com rinite alérgica (sem classificação especificada) e 9 indivíduos saudáveis “Braunstaht” encontrou evidências de queda significativa para PFE no período que compreende entre 4 a 12 horas após provocação nasal.⁴² O autor avaliou também por espirometria o VEF₁ imediatamente e 24 horas após o TPN e não encontrou diferença significativa entre os grupos.

Todavia, tal estudo utilizou-se de provocação nasal específica com pólen em dose única, não realizando monitoramento da obstrução nasal como critério de corte para interrupção do teste. Portanto, a ausência do monitoramento objetivo da permeabilidade nasal com intuito de verificar se há estimulação satisfatória da mucosa torna subjetiva a provocação entre grupos distintos.

Diferente do estudo citado acima, o presente trabalho pôde comparar a função pulmonar entre os grupos com a certeza de que houve provocação capaz de induzir obstrução nasal de pelo menos 20% (PN20) nos dois grupos. Além disso, a metodologia empregada para provocação nasal como um todo, se mostrou extremamente reprodutível ao comparar os grupos, visto que não houve diferença significativa para as variáveis referentes a porcentagem de obstrução nasal, tempo para atingir PN20, dose de histamina utilizada e Ct-PN, com valores de p praticamente iguais para todas estas variáveis.

Apesar da reprodutibilidade constatada, a divergência de metodologias é um fator que dificulta a comparação dos resultados entre diferentes estudos, pois o parâmetro PN20 por nós estabelecido, consiste em adaptação de metodologias previamente descritas em que a variável baseava-se na queda de 20% na permeabilidade nasal.¹²

Estudos que utilizam a RnA adotam medidas dos volumes aéreos nasais e não das áreas de secção transversa devido à sua melhor correlação com o incremento de 100% na resistência nasal total registrado na rinomanometria (método já consolidado).⁴³ Entretanto a metodologia do presente estudo utilizou a AST-2 como critério para PN20,

pois o parâmetro representa no rinograma a região da cabeça da concha nasal inferior⁵⁴ (região de mucosa altamente vascularizada).

Levando em consideração que a histamina é o mais potente mediador da resposta vasomotora agindo na mucosa e reflexos nervosos, fica clara a conexão do protocolo com o foco deste estudo, que não foi encontrar altos incrementos relacionados à resistência nasal e sim produzir obstrução nasal que permitisse a identificação de uma via neural (reflexo naso-brônquico).

A identificação da ação vasomotora da concha nasal inferior pelo parâmetro AST-2 foi confirmada previamente em estudo que realizou RnA antes e após a administração de um agente vasoconstrictor (cloridrato de oximetazolina) diretamente na mucosa nasal, relatando aumento significativo de AST-2 ($p < 0,001$) após a administração do vasoconstrictor.⁵⁴

Considerando todos os dados citados acima, podemos afirmar que o protocolo de provocação nasal proposto demonstrou ser ferramenta útil na identificação do RNB. Todavia, é necessário pontuarmos que a RnA (introduzida a cerca de duas décadas) possui características a serem ajustadas.

A principal falha da primeira geração de equipamentos é a ausência de flexibilidade nos adaptadores nasais utilizados na avaliação, pois se o acoplamento deste adaptador com a cavidade nasal for incompleto haverá escape de ar e conseqüentemente o aumento dos valores das áreas transversais e volumes. Do mesmo modo, o excesso de pressão contra a cavidade nasal causa compressão da narina e pode distorcer a porção inicial do rinograma, levando a alterações dos valores obtidos.^{21,24}

Quanto à diferença não significativa encontrada para os parâmetros de função pulmonar antes e após a provocação nasal no grupo controle, sugere que a população saudável não apresenta prejuízo relacionado às VAI após estimulação inespecífica das VAS capaz de produzir obstrução aguda das mesmas, dessa forma indivíduos saudáveis parecem não ser afetados pelo RNB.

Queda considerável ou diferença significativa dos valores antes e após TPN para indivíduos saudáveis não foram encontradas na literatura. Em estudo similar utilizando a histamina em doses crescentes como agente provocador foi encontrada queda em VEF_1 de 6,7% apenas em um dos 15 voluntários saudáveis avaliados, porém o estudo utilizou a rinomanometria para monitorar a obstrução nasal, com incremento mínimo de 100% na resistência nasal total como critério de interrupção do TPN.⁴³

O fato de encontrarmos diferença significativa nos valores de CVF, VEF₁ e PFE para o grupo rinite comparando os valores antes e após a provocação nasal, reflete que as VAI de indivíduos com RA isolada apresentam prejuízo em sua função quando as VAS são estimuladas. Este prejuízo acontece de forma aguda, visto que a espirometria final ocorreu imediatamente após constatado o PN20, porém essa diferença não é significativa em relação à população saudável (porcentagem de queda em relação ao basal). Tal fato sugere a presença do RNB em pacientes com RA persistente moderada/grave.

Até hoje, evidências da presença do RNB foram constatadas em indivíduos asmáticos e em indivíduos com RA associada à asma, entretanto os mecanismos e a fisiologia exata do RNB ainda são desconhecidos. A presença do RNB nesta população é embasada por relatos de queda nos valores de VEF₁ após aplicação de TPN por meio de metodologias variadas, e parece estar relacionado à uma reação de fase tardia.^{4,43,53}

O parâmetro VEF₁ já foi sugerido como parâmetro preditivo para o surgimento da asma em indivíduos acometidos pela RA. Esta sugestão foi pontuada após encontrados valores de VEF₁ abaixo de 80% do previsto após realização de broncoprovocação em 5 de 120 indivíduos com RA persistente avaliados.⁴¹

Contudo, a broncoprovocação deve ser aplicada na avaliação da HRB isolada como já foi citado^{49,50,55}, mostrando-se contraditória para determinar a presença do reflexo naso-brônquico, sendo que o conceito deste fenômeno consiste em alterações primárias nas VAS afetando as VAI de maneira secundária.^{56,57} Sendo assim o processo inflamatório deve ser desencadeado nas VAS com avaliação concomitante das VAI, ou seja, por meio de TPN associado à espirometria, visto que os espirômetros atuais são extremamente precisos, versáteis e permitem a avaliação de diversos parâmetros da função pulmonar.

Ao analisar as diferenças significativas encontradas para CVF, VEF₁ e PFE antes e após o TPN entre todos os voluntários do grupo rinite e apenas aqueles identificados com RNB, podemos observar que o valor se mantém para CVF (0,005), aumenta a significância para VEF₁ (0,002 para 0,0005) e diminui a significância para PFE (0,005 para 0,023). Esta observação sugere o parâmetro VEF₁ como critério de identificação do reflexo naso-brônquico e que as VAI de grosso calibre do grupo rinite foram afetadas pela estimulação das VAS, pois ambos (VEF₁ e CVF) demonstraram alterações significativas. Além disso, reafirma o conceito já bem estabelecido na literatura de que o parâmetro PFE demonstra a obstrução brônquica, porém de maneira inespecífica.

A eficácia em relação ao critério adotado de queda > 3% nos valores de VEF₁ para identificação do reflexo naso-brônquico pôde ser comprovada com os resultados apresentados, pois ao comparar a porcentagem de variação após TPN entre os grupos rinite e controle não houve diferença significativa. Todavia ao realizar a mesma comparação somente entre os 6 voluntários caracterizados com reflexo naso-brônquico positivo e os controles foram encontrados valores significativos para CVF e VEF₁ (p=0,01 e 0,001 respectivamente). Quanto ao PFE, confirmou sua baixa especificidade neste critério sem diferença significativa.

Já os valores de FEF_{25-75%}, não se mostraram significativos comparados à população saudável, porém apresentaram maior porcentagem de variação após TPN (-10% e -24%) nos indivíduos com maior prejuízo em VEF₁ (tabela 7, página 75), com correlação positiva (p=0,002) entre estes valores (VEF₁ vs FEF_{25-75%}). Este fato sugere que os indivíduos com maiores prejuízos em VEF₁, ou seja, que manifestam o RNB de forma mais intensa, também tem suas vias aéreas de pequeno calibre prejudicadas.

Assim, a avaliação do RNB deve ser considerada em pacientes com RA, uma vez que alterações nos valores de FEF_{25-75%} já foram citadas como marcadores precoces para a presença da HRB em indivíduos com RA isolada e naqueles que possuem asma concomitante.^{49,50,55}

A partir destes dados, podemos afirmar não só que o protocolo proposto foi eficaz na identificação do RNB, mas também sugerir que os 18% dos indivíduos identificados com RNB no grupo rinite constituem o grupo de risco para o desenvolvimento da asma.

Além disso, o fato de não ter sido encontrada correlação entre os valores de Ct-PN e os de porcentagem de queda na função pulmonar destes indivíduos, mostra que este fenômeno não depende da quantidade de estímulo e se comporta de maneira distinta nos indivíduos que o manifestam.

Os resultados demonstrados deixam abertas as possibilidades para estudos posteriores, visando a identificação correta dos subgrupos de risco para o desenvolvimento da obstrução brônquica, a partir da diferenciação entre aqueles indivíduos que apresentam RNB (incluindo a quantificação da intensidade do reflexo) e aqueles que conservam as alterações funcionais nas VAS.

7. Conclusão

Indivíduos que apresentam RA persistente moderada/grave sofrem alterações significativas na função pulmonar (CVF, VEF₁ e PFE) após aplicação de TPN, evidenciando a presença do RNB nesta população. Sobretudo, a RA parece afetar as VAI destes indivíduos sem que haja estimulação das VAS (valores basais de PFE alterados frente aos controles), sugerindo HRB inespecífica.

Apesar disso, os valores de VEF₁ devem ser considerados como critério tanto na identificação do RNB, quanto na diferenciação da intensidade do mesmo, pois seus valores apresentaram maior significância perante a população controle quando comparado aos outros parâmetros da função pulmonar analisados, e ao que tudo indica, o RNB se manifesta em diferentes intensidades nesta população e pode afetar as vias aéreas de pequeno calibre.

Por fim, o protocolo proposto apresentou reprodutibilidade, sem intercorrências e, diante dos resultados obtidos, propomos que deva ser pensado na prática clínica com objetivo de aperfeiçoar o diagnóstico da presença do reflexo naso-brônquico, relevante para os pacientes com hiperreatividade brônquica.

8. Considerações finais

Os resultados obtidos no presente estudo dão suporte para que a presença do RNB seja considerada na avaliação clínica dos indivíduos acometidos pela RA, uma vez que estes demonstram prejuízo na função das VAI após estimulação inespecífica das VAS, mesmo sem sintomas de obstrução brônquica, prévios e/ou presentes.

Contudo, estudos posteriores utilizando este protocolo com o objetivo de definir subgrupos de risco, ou somente para a identificação e compreensão dos mecanismos do RNB devem ser realizados levando em consideração as diversas classificações da RA aliado a uma casuística maior.

A partir daí, novas abordagens terapêuticas poderão ser consideradas visando a otimização do manejo da RA e possivelmente a prevenção ou controle do desenvolvimento da obstrução brônquica e/ou surgimento da asma em subgrupos específicos.

9. Anexos

Anexo 1: Ficha de Avaliação.

Nome:		Data:	
Nascimento:	Idade:	Sexo: () M () F	Tabagismo: () S () N
Tel:	E-mail:	Origem:	

HISTÓRIA FAMILIAR			
Asma: () S () N	Rinite: () S () N	Sinusite: () S () N	Parentesco:
Outras alergias: () S () N	Quais?		
Observações:			
HISTÓRIA ATUAL			
Apresenta sintomas de rinite inflamatória? () S () N			
() prurido () coriza () obstrução nasal () espirros () drenagem pós nasal () outros sintomas:			
Sintomas interferem em: () sono () AVDs () trabalho / estudos () nada			
Frequência dos sintomas: () - de 4 dias na semana () + de 4 dias na semana () - de 4 semanas () + de 4 semanas (persistência)			
Outras alergias: () S () N	Quais?		
Doenças associadas: () S () N	Quais?		
Processos infecciosos das vias aéreas nas últimas 2 semanas? () S () N			
Já utilizou medicação nasal? () S () N	Nome:		
Utiliza alguma medicação usualmente? () S () N	Nome:		
Procedimentos cirúrgicos : () S () N	() nasal () torácico () abdominal () outros		
Observações:			
EXAME FÍSICO			
Alterações crânio-faciais:			
() Crescimento do 1/3 médio inferior crânio-facial () palato ogival () narinas estreitas () protusão incisivos superiores () mordida cruzada () mordida aberta () hipotonia/hipotrofia mm elevadores da mandíbula, lábios e bochechas			
Rinoscopia anterior:			
Mucosa: () hiperemia () normal () pálida			
Vascularização: () aumentada () normal () diminuída			
Sépto: () desvio "E" () centrado () Desvio "D"			
Conchas Inferiores:			
Esquerda: () edemaciada () normal () coberta por secreção			
Direita: () edemaciada () normal () coberta por secreção			
Secreção:			
Quantidade: () pequena () média () grande			
Viscosidade: () fluida () semi-espessa () espessa			
Coloração: () transparente () clara () amarelada () sanguinolenta			
Tipo de respiração: () nasal () oronasal () oral			
Prick Test: () + () -			
Observações:			

Anexo 2: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Você está convidado a participar de um projeto de pesquisa. Sua participação é importante, porém, você não deve participar contra a sua vontade. Leia atentamente as informações abaixo e faça qualquer pergunta que desejar, para que todos os procedimentos desta pesquisa sejam esclarecidos.

NATUREZA E PROPÓSITO DO ESTUDO

Este estudo tem por objetivo avaliar as alterações que acontecem no pulmão provocadas pelo Teste de Provocação Nasal com histamina.

Você participará de um protocolo de investigação composto de:

- Teste de provocação nasal com histamina: o pesquisador irá borrifar uma pequena quantidade de histamina em cada uma das narinas
- Lavado nasal: você irá assoar o nariz em recipiente adequado após aplicação de solução fisiológica nas duas narinas.
- Rinometria acústica: é um exame rápido, indolor, realizado por um instrumento que será posicionado em cada uma das narinas.
- Espirometria: você irá soprar bem forte em um aparelho que avalia a função pulmonar.

PROCEDIMENTOS A SEREM REALIZADOS E RESPONSABILIDADES

Antes de sua participação no estudo será avaliada a sua condição de saúde. Será feito seu histórico clínico (se você teve ou tem alguma doença e se você faz uso de algum medicamento, etc.).

Serão realizados:

- Exame físico (rinoscopia anterior): o examinador irá observar através da narina com ajuda de instrumento apropriado (espéculo)
- Exames laboratoriais (teste cutâneo) com coleta de amostra de sangue (IgE).

AUTORIZAÇÃO PARA COLETA E ARMAZENAMENTO DE MATERIAL BIOLÓGICO

O material biológico será coletado da cavidade nasal seguindo métodos adequados de biossegurança, e será devidamente armazenado durante 5 anos. Tal material irá ser utilizado única e exclusivamente para fins de pesquisa.

() **SIM** Concordo na coleta de material nasal que será utilizado exclusivamente em procedimentos relacionados ao presente projeto.

() **NÃO** Concordo na coleta de material nasal que será utilizado exclusivamente em procedimentos relacionados ao presente projeto.

RESPONSABILIDADES DO PACIENTE

É condição indispensável, para participação no ensaio clínico, que você esteja em boas condições de saúde e, portanto, não esteja no momento sob tratamento médico ou fazendo uso de quaisquer drogas ou medicações. Algumas regras deverão ser seguidas para sua participação no estudo:

- a) não pode ser dependente de drogas ou álcool
- b) não ingerir bebidas com cafeína e xantinas (café, chá, coca-cola, etc.) nos dias de avaliação nasal. Caso você não siga uma ou mais normas citadas acima, você será retirado do estudo.

É ainda de sua responsabilidade em relação a sua participação no estudo:

- a) Comparecer no Ambulatório de Imunologia na data e horários informados para a avaliação e após uma semana comparecer no Laboratório de Imunologia e Alergia Experimental também em data e horário a serem agendados para realização do protocolo de investigação.
- b) Contatar o investigador clínico (Prof Dr. Ricardo de Lima Zollner ou Ft. Luiz Felipe Nora Rosa Vilella) em caso de qualquer ocorrência, dúvidas ou necessidade e antes de tomar qualquer decisão por conta própria (ver telefones de contato no final do documento).

POSSÍVEIS RISCOS E DESCONFORTOS

O presente estudo não traz nenhum risco à sua saúde, porém pode trazer desconforto após o Teste de Provocação Nasal, podendo ocorrer espirros, tosse, coriza, coceira, obstrução nasal ou aumento na quantidade de secreção nasal por um curto período.

BENEFÍCIOS OU COMPENSAÇÕES

A participação neste estudo tem o objetivo de tentar entender melhor como a Rinite Alérgica pode afetar o pulmão, para que no futuro essas complicações pulmonares da Rinite Alérgica sejam diminuídas ou abolidas através do desenvolvimento de medicamentos mais direcionados, melhorando assim a qualidade de vida de quem tem Rinite Alérgica

INTERCORRÊNCIAS (efeitos indesejáveis)

Se você sofrer algum efeito indesejável em decorrência direta de sua participação no estudo, você receberá tratamento, sem qualquer custo.

PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

Sua participação é voluntária e você tem a liberdade de desistir ou interromper a participação neste estudo no momento em que desejar. Neste caso, você deve informar imediatamente sua decisão ao pesquisador ou a um membro de sua equipe, sem necessidade de qualquer explicação e sem que isto venha interferir no seu atendimento médico.

Independente de seu desejo e consentimento, sua participação no ensaio clínico poderá ser interrompida em função: a) da ocorrência de eventos adversos; b) da ocorrência de qualquer doença que, a critério médico, prejudique a continuação de sua participação no estudo; c) do não cumprimento das normas estabelecidas; d) de qualquer outro motivo que, a critério médico, seja do interesse de seu próprio bem estar ou dos demais participantes; e) da suspensão do Estudo como um todo.

A interrupção não causará prejuízo ao seu atendimento, cuidado e tratamento pela equipe médica do ambulatório de Imunologia do HC-Unicamp.

DIVULGAÇÃO DE INFORMAÇÕES QUANTO A PARTICIPAÇÃO NO ESTUDO

Os registros que possam identificar sua identidade serão mantidos em sigilo. A Unicamp não identificará o paciente por ocasião da publicação dos resultados obtidos.

Contudo, o(s) monitor (es) do Estudo, auditor (es), membros do Comitê de Ética em Pesquisa Clínica, ou autoridades dos órgãos governamentais envolvidos na fiscalização e acompanhamento do estudo terão direito de ter acesso aos registros originais de dados clínicos de sua pessoa, coletados durante a pesquisa, na extensão em que for permitido pela Lei e regulamentações aplicáveis, com o propósito de verificar os procedimentos e dados do ensaio, no entanto, sem violar a condição de que tais informações são confidenciais. Ao assinar este Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, você está também autorizando tal acesso, mesmo se você se retirar do Estudo.

CONTATO E DÚVIDAS

Em caso de intercorrências, procure a unidade de saúde mais próxima da sua residência e, entre em contato com um dos pesquisadores através do telefone (19) 3521-3709 para esclarecimentos e ajuda na conduta a ser tomada.

Após ler este documento, você obteve todas as informações e esclarecimentos necessários para poder decidir conscientemente sobre a participação no referido ensaio clínico.

Se você concorda com as condições do estudo, leia e assine o documento abaixo.

Eu, _____, _____ anos, RG _____, declaro que li cuidadosamente todo este documento, denominado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, e que tive oportunidade de fazer perguntas sobre o seu conteúdo e também sobre o Estudo. Recebi explicações que responderam por completo minhas dúvidas e reafirmo estar livre e espontaneamente decidindo participar do Estudo, sob responsabilidade do médico / Pesquisador Prof Dr Ricardo de Lima Zollner e do Fisioterapeuta Luiz Felipe Nora Rosa Vilella da Unicamp.

Ao assinar este Termo de Consentimento, eu também estou certificando que toda a informação que eu prestei, incluindo minha história médica, é verdadeira e correta até onde é de meu conhecimento, e declaro estar recebendo uma cópia assinada deste documento.

Ao assinar este Termo de Consentimento, estou autorizando o acesso às minhas informações de saúde aos membros da equipe e aos monitores, auditores, membros do Comitê de Ética em Pesquisa e membros de órgãos regulamentares envolvidos, nas condições descritas acima.

Ao assinar este Termo de Consentimento eu não renunciei a qualquer direito legal que eu tenha ao participar deste Estudo.

X

X

Nome do Voluntário

Data

Assinatura

Responsável pela obtenção do termo de consentimento

Data

Assinatura

Testemunha

Data

Assinatura

(Necessário somente se o voluntário não souber ler)

COMITE DE ÉTICA EM PESQUISA

Rua: Tessália Vieira de Camargo, 126 -Campinas – SP

Fone (19) 3521-8936 / E-mail: cep@fcm.unicamp.br

CONTATOS:

Prof Dr. Ricardo de Lima Zollner

(19) 3521-7810

Prof Dr. Luiz Claudio Martins

(19) 3521-7810

Ft. Luiz Felipe Nora Rosa Vilella

(19) 9202 - 8486

10. Referências Bibliográficas:

- 1 Togias, A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* **54**, 94-105 (1999).
- 2 Solé, D. *et al.* II Consenso Brasileiro sobre Rinites 2006. *Rev. bras, alerg. imunopatol*, **29** (2001).
- 3 Bjermer, L. The nose as an air conditioner for the lower airways. *Allergy Supplement* **54**, 26-30 (1999).
- 4 Togias, A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *The Journal of allergy and clinical immunology* **111**, 1171 (2003).
- 5 Bousquet, J. *et al.* Allergic rhinitis and its impact on asthma. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **108**, S147-S334 (2001).
- 6 Durham, S. The inflammatory nature of allergic disease. *Clinical and Experimental Allergy* **28**, 20-24 (1998).
- 7 Greiner, A. N., Hellings, P. W., Rotiroti, G. & Scadding, G. K. Allergic rhinitis. *The Lancet* **378**, 2112-2122 (2011).
- 8 Solé, D., Wandalsen, G. F., Camelo-Nunes, I. C. & Naspitz, C. K. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC): fase 3; Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): phase 3. *J. pediatr.(Rio J.)* **82**, 341-346 (2006).
- 9 Godinho, R., Lanza, M., Godinho, A., Rodrigues, A. & Assiz, T. Frequência de positividade em teste cutâneo para aeroalérgenos. *Rev Bras Otorrinolaringol* **69**, 824-828 (2003).
- 10 Nelson, H. S., Rosloniec, D. M., McCall, L. I. & Iklé, D. Comparative performance of five commercial prick skin test devices. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **92**, 750-756 (1993).
- 11 Antunes, J., Leiria-Pinto, P., Romeira, A. & Borrego, L. Skin prick tests and allergy diagnosis. (2009).
- 12 Litvyakova, L. I. & Baraniuk, J. N. Nasal provocation testing: a review. *Annals of Allergy Asthma and Immunology* **86**, 355-367 (2001).

- 13 Malm, L., Van Wijk, R. G. & Bachert, C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology* **38**, 1-6 (2000).
- 14 Bonini, S. *et al.* Nonspecific provocation of target organs in allergic diseases: EAACI-GA2LEN consensus report. *Allergy* **62**, 683-694 (2007).
- 15 Devillier, P. *et al.* Nasal response to substance P and methacholine in subjects with and without allergic rhinitis. *European Respiratory Journal* **1**, 356-361 (1988).
- 16 Gosepath, J., Amedee, R. G. & Mann, W. J. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and nonallergic rhinitis. *The Laryngoscope* **115**, 512-516 (2005).
- 17 Nathan, R., Eccles, R., Howarth, P., Steinsvåg, S. & Togias, A. Objective monitoring of nasal patency and nasal physiology in rhinitis. *The Journal of allergy and clinical immunology* **115**, S442 (2005).
- 18 Van Spronsen, E., Ingels, K., Jansen, A., Graamans, K. & Fokkens, W. Evidence-based recommendations regarding the differential diagnosis and assessment of nasal congestion: using the new grade system. *Allergy* **63**, 820-833 (2008).
- 19 Schumacher, M. J. Nasal congestion and airway obstruction: the validity of available objective and subjective measures. *Current allergy and asthma reports* **2**, 245-251 (2002).
- 20 Jones, A., Wight, R., Stevens, J. & Beckingham, E. The nasal valve: a physiological and clinical study. *J Laryngol Otol* **102**, 1089-1094 (1988).
- 21 Mendes, A. I., Wandalsen, G. F. & Solé, D. Métodos objetivos e subjetivos de avaliação da obstrução nasal. *Rev. bras. alerg. imunopatol.–Vol* **34**, 235 (2011).
- 22 Jones, A., Viani, L., Phillips, D. & Charters, P. The objective assessment of nasal patency. *Clinical otolaryngology and allied sciences* **16**, 206 (1991).
- 23 Hilberg, O. Objective measurement of nasal airway dimensions using acoustic rhinometry: methodological and clinical aspects. *Allergy* **57**, 5-39 (2002).
- 24 Fisher, E., Lund, V. & Scadding, G. Acoustic rhinometry in rhinological practice: discussion paper. *Journal of the Royal Society of Medicine* **87**, 411 (1994).
- 25 National Heart, L. & Asthma. *Expert Panel Report 3: Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma: Full Report*. (US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007).

- 26 Dima, E., Rovina, N., Gerassimou, C., Roussos, C. & Gratziou, C. Pulmonary function tests, sputum induction, and bronchial provocation tests: diagnostic tools in the challenge of distinguishing asthma and COPD phenotypes in clinical practice. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* **5**, 287 (2010).
- 27 Bousquet, J. *et al.* Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GALEN and AllerGen). *Allergy* **63 Suppl 86** (2008).
- 28 Pelikan, Z. Asthmatic response induced by nasal challenge with allergen. *International archives of allergy and immunology* **148**, 330 (2009).
- 29 May, M. T. *Galen on the usefulness of the parts of the body: Peri chreias moriōn [romanized form] De usu partium*. Vol. 1 (Cornell University Press, 1968).
- 30 Meggs, W. J. Neurogenic inflammation and sensitivity to environmental chemicals. *Environmental Health Perspectives* **101**, 234 (1993).
- 31 Nassenstein, C. *et al.* Neuroimmune crosstalk in asthma: dual role of the neurotrophin receptor p75NTR. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **120**, 1089-1096 (2007).
- 32 Barnes, P. J. Neurogenic inflammation in the airways. *Respiration physiology* **125**, 145-154 (2001).
- 33 Sanico, A., Koliatsos, V., Stanis, A., Bienenstock, J. & Togias, A. Neural hyperresponsiveness and nerve growth factor in allergic rhinitis. *International archives of allergy and immunology* **118**, 154-158 (1999).
- 34 Udem, B., McAlexander, M. & Hunter, D. Neurobiology of the upper and lower airways. *Allergy* **54**, 81 (1999).
- 35 Pereira, C. A. d. C. *et al.* Spirometria. *J Pneumol* **28**, S1-S82 (2002).
- 36 Miller, M. R. *et al.* Standardisation of spirometry. *European Respiratory Journal* **26**, 319-338 (2005).
- 37 Pellegrino, R. *et al.* Interpretative strategies for lung function tests. *European Respiratory Journal* **26**, 948-968 (2005).
- 38 Hayes, D. & Kraman, S. S. The physiologic basis of spirometry. *Respiratory care* **54**, 1717-1726 (2009).
- 39 Miller, M. R. *et al.* General considerations for lung function testing. *European Respiratory Journal* **26**, 153-161 (2005).

- 40 Son, K. M. *et al.* Role of Methacholine PC20 in FEF25-75% for the Diagnosis of Bronchial Asthma. *Tuberculosis and Respiratory Diseases* **67**, 311-317 (2009).
- 41 Cirillo, I. *et al.* Bronchial hyperreactivity and spirometric impairment in patients with allergic rhinitis. *Monaldi Arch Chest Dis* **63**, 79-83 (2005).
- 42 Braunstahl, G.-J. *et al.* Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **107**, 469-476 (2001).
- 43 Wandalsen, G. F., Mendes, A. I. & Solé, D. Função pulmonar e sintomas extra-nasais observados durante testes de provocação nasal com histamina em crianças e adolescentes; Lung function and non nasal symptoms observed during histamine nasal provocation tests in children and adolescents. *Rev. bras. alergologia imunopatol* **32**, 227-231 (2009).
- 44 Wandalsen, G. F., Mendes, A. I. & Solé, D. Rinometria acústica e testes de provocação nasal. *Rev Bras Med* **67** (2010).
- 45 Knudson, R. J., Lebowitz, M., Holberg, C. & Burrows, B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *The American review of respiratory disease* **127**, 725-734 (1983).
- 46 Clement, P. & Gordts, F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* **43**, 169 (2005).
- 47 Junior, O. K., Borson, R. & Caleffe, L. Estudios de función pulmonar en pacientes con rinitis alérgica sin asma. *Archivos de Alergia e Inmunologia Clinica* **37**, 34-37 (2006).
- 48 Kirmaz, C., Degirmenci, P. B., Tunali, D. & Yuksel, H. Lower respiratory tract complications during nasal provocation: nonspecific stimulant or specific allergen? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* **98**, 524-532 (2007).
- 49 Marseglia, G. L. *et al.* Role of forced expiratory flow at 25-75% as an early marker of small airways impairment in subjects with allergic rhinitis. *Allergy and Asthma Proceedings* **28**, 74-78 (2007).
- 50 Ciprandi, G., Tosca, M. A., Signori, A. & Cirillo, I. Bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis: Forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity might be a predictive factor. *Allergy and Asthma Proceedings* **32**, e4-e8 (2011).

- 51 Ciprandi, G., Cirillo, I., Vizzaccaro, A., Milanese, M. & Tosca, M. A. Correlation of nasal inflammation and nasal airflow with forced expiratory volume in 1 second in patients with perennial allergic rhinitis and asthma. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* **93**, 575-580 (2004).
- 52 Johansson, A., Bende, M., Millqvist, E. & Bake, B. Nasobronchial relationship after cold air provocation. *Respiratory medicine* **94**, 1119-1122 (2000).
- 53 Wang, D. *et al.* The upper and lower airway responses to nasal challenge with house-dust mite *Blomia tropicalis*. *Allergy* **58**, 78-82 (2003).
- 54 Nigro, C. E. N., Nigro, J., Mion, O., Mello-Jr, J. & Voegels, R. Rinometria acústica: correlação anatômica dos dois primeiros entalhes encontrados no rinograma. *Rev Bras Otorinolaringol* **71**, 149-155 (2005).
- 55 Cirillo, I. *et al.* Role of FEF_{25%-75%} as a predictor of bronchial hyperreactivity in allergic patients. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology* **96**, 692-700 (2006).
- 56 Togias, A. G. Systemic immunologic and inflammatory aspects of allergic rhinitis. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* **106**, S247-S250 (2000).
- 57 Fontanari, P., Burnet, H., Zattara-Hartmann, M. C. & Jammes, Y. Changes in airway resistance induced by nasal inhalation of cold dry, dry, or moist air in normal individuals. *Journal of Applied Physiology* **81**, 1739-1743 (1996).