



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde

FABÍOLA ALVES GOMES

**Determinação dos níveis de IFN- γ e IL-5 no fluido de
lavado nasal de crianças com rinite alérgica após
tratamento com mometasona, montelucaste ou
desloratadina**

UBERLÂNDIA
2007

FABÍOLA ALVES GOMES

Determinação dos níveis de IFN- γ e IL-5 no fluido de lavado nasal de crianças com rinite alérgica após tratamento com mometasona, montelukaste ou desloratadina

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para a obtenção do título de mestre em Ciências da Saúde.

Orientador- Professor Dr. Ernesto Akio Takemomi.

Co-Orientador- Professor Ms. Gesmar Rodrigues da Silva Segundo

UBERLÂNDIA
2007

FABÍOLA ALVES GOMES

Determinação dos níveis de IFN- γ e IL-5 no fluido de lavado nasal de
crianças com rinite alérgica após tratamento com mometasona,
montelucaste ou desloratadina

Dissertação apresentada ao Programa
de Pós-graduação em Ciências da
Saúde da Universidade Federal de
Uberlândia, como requisito parcial para
a obtenção do título de mestre em
Ciências da Saúde.

Uberlândia, 15 de Maio de 2007.

Banca Examinadora

Prof. Dr. Ernesto Akio Taketomi

Prof. Dr. Fábio Fernandes Morato de Castro

Prof. Dra. Eliane Faria de Angelice Biffi

Prof. Dr. Elmiro Santos Resende

*Aos meus pais e irmã,
pelo apoio, compreensão,
carinho e amor
incondicional.*

AGRADECIMENTOS

Ao professor Dr. Ernesto Akio Taketomi, meu orientador, pela confiança e ensinamentos.

Ao professor Ms. Gesmar Rodrigues da Silva Segundo, meu co-orientador, pela paciência, disponibilidade, dedicação, cooperação e ensinamentos.

À Dra. Deise Aparecida de Oliveira Silva pelo carinho, atenção e orientações.

A todos os amigos do grupo de alergia da UFU, com os quais muito aprendi.

Aos amigos da UNIPAC e da UTI do Hospital de Clínicas da UFU pelo apoio, incentivo e compreensão.

A todos os amigos e familiares que me mostraram que nada na vida é por acaso e que duas almas jamais se encontram sem um porquê. A esses irmãos que a vida me apresentou e que o tempo os revelou, meus sinceros agradecimentos por terem tornado a minha caminhada enriquecedora e menos árdua. Vocês sabem quem são e o quanto me inspiraram... Alguns, em especial, merecem ser individualizados... Obrigada Michelle, Maria, Nilton, Magela, Patrícia, Idessânia, Edson, Rosiane, Railene, Lilian, Bia, Noriel, Matildes, Rosângela, Raquel, Graça, Efigênia.

Muito Obrigada!

*"Hoje me sinto mais forte, mais feliz, quem sabe
Só levo a certeza de que muito pouco eu sei
Eu nada sei...
É preciso amor pra poder pulsar,
É preciso paz pra poder sorrir
É preciso chuva para florir
Penso que cumprir a vida seja simplesmente
Compreender a marcha e ir tocando em frente.
Todo mundo ama um dia, todo mundo chora,
Um dia a gente chega, no outro vai embora.
Cada um de nós compõe a sua história
Cada ser em si carrega o dom de ser capaz
De ser feliz..."*

(SATER; TEIXEIRA, 1992)

RESUMO

A Rinite Alérgica (RA) é definida, de acordo com o ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma), como um distúrbio sintomático do nariz, induzido por uma inflamação mediada por imunoglobulina E (IgE), após exposição das mucosas nasais a alérgenos. Os sintomas de RA incluem rinorréia, obstrução, prurido nasal e espirros em salva, que são reversíveis espontaneamente ou com tratamento. Representa um problema global de saúde pública e está ganhando grande importância devido ao rápido aumento de sua prevalência mundial. O tratamento da rinite alérgica tem hoje como objetivo melhorar a função nasal e a qualidade de vida do paciente. Atualmente, esse tratamento consiste em três pontos principais controle ambiental, tratamento farmacológico e imunoterapia específica. O presente estudo teve como objetivo avaliar a eficácia clínica e alterações nos níveis das citocinas IFN- γ e IL-5 no fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica após diferentes grupos de tratamento (mometasona, montelucaste ou desloratadina). Trata-se de um estudo prospectivo, aberto, randomizado. Foram selecionadas 23 crianças com idade entre seis e doze anos, com história de rinite alérgica persistente moderada que foram distribuídas, aleatoriamente, em três grupos de tratamento por quatro semanas: (I) corticosteróide nasal (mometasona); (II) antileucotrieno (montelucaste); e (III) anti-histamínico (desloratadina). Os pacientes foram submetidos às seguintes etapas- preenchimento de um questionário clínico e de um diário de sintomas para a determinação do escore total de sintomas (TSS), realização de testes cutâneos de leitura imediata tipo puntura, coleta de fluido nasal pré e pós-tratamento para dosagem das citocinas IFN- γ e IL-5 por meio de ensaio imunoenzimático (ELISA), coleta de sangue para hemograma e dosagem de IgE sérica total. Verificou-se após o tratamento, uma redução nos níveis de IL-5 nos grupos tratados com mometasona e montelucaste, embora a redução tenha sido significativa ($p = 0.0469$) somente no grupo tratado com mometasona. Por outro lado, no grupo tratado com desloratadina houve um aumento significativo nos níveis de IL-5 ($p = 0.0469$). Observou-se, ainda, uma tendência de aumento nos níveis de IFN- γ , principalmente nos grupos tratados com desloratadina e mometasona, embora sem significância estatística. Verificou-se uma tendência de melhora dos sintomas pela diminuição do TSS em todos os grupos terapêuticos, contudo essa melhora não foi significativa. Todavia, houve nítida eficácia clínica, por meio da percepção dos pais, somente no grupo tratado com mometasona ($p < 0,005$). Portanto, conclui-se que o grupo tratado com mometasona induziu melhora clínica dos sintomas bem como redução nos níveis de IL-5 no fluido de lavado nasal de crianças com rinite alérgica.

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

ABSTRACT

Allergic rhinitis (AR) is clinically defined by ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) as a symptomatic disorder of the nose, induced after allergen exposure by an IgE mediated inflammation of the nasal membranes. The symptoms of allergic rhinitis include rhinorrhoea, nasal obstruction, nasal itching and sneezing. AR represents a global health problem and its prevalence has increased in the last years. Therapy for allergic rhinitis aims to control symptoms and improve the quality of life. Nowadays the treatment of allergic rhinitis includes allergen avoidance, environmental control, pharmacologic treatment and specific immunotherapy. The aim of this study is to evaluate the clinical efficacy and changes in IFN- γ and IL-5 levels in nasal lavage fluid from children with allergic rhinitis after different groups of treatment (mometasone, montelukaste or desloratadine). This is a prospective randomized open study. Twenty-three children were selected aged from six to twelve years, with moderate persistent allergic rhinitis which were randomly distributed in three groups of treatment during four weeks- (I) nasal corticosteroid (mometasone); (II) anti-leukotriene (montelukaste); and (III) antihistamine (desloratadine). Patients were submitted to the following steps- full-filling a clinical questionnaire and a diary symptoms for determination of the total symptom score (TSS), skin prick tested, sampling nasal lavage fluid before and after treatment for measuring IFN- γ e IL-5 cytokines by immunoassay (ELISA), blood sampling for red and white cell counting and measurement of total serum IgE. A reduction in IL-5 levels was observed in the treated groups with mometasone and montelukaste, although a significant reduction ($p = 0.0469$) has been observed only in the group treated with mometasone. In contrast, there was a significant augment in IL-5 levels ($p = 0.0469$) in the group treated with desloratadine. A tendency of increasing in the levels of IFN- γ was observed, especially in the treated groups with desloratadine and mometasone, although with no statistical significance. A tendency of symptoms improving was verified by decreasing the TSS in all therapeutic groups, although this improvement was not significant. However, there was a clear clinical efficacy by parents perception means only in the group treated with mometasone ($p < 0,05$). It can be concluded that the group treated with mometasone showed improvement of clinical symptoms as well as reduction in IL-5 levels in the nasal lavage fluido of children with allergic rhinitis.

Key-words: Allergic rhinitis, Cytokines, desloratadine, mometasone, montelukaste.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ARIA-	Rinite Alérgica e seu Impacto sobre a Asma
APC-	Célula Apresentadora de Antígeno
BSA-	Soroalbumina Bovina
°C-	Grau Celsius
cm-	Centímetro
DO-	Densidade óptica
DP-	Desvio Padrão
EAACI-	<i>European Academy of Allergology and Clinical Immunology</i> (Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica)
ELISA-	<i>Enzyme linked immunosorbent assay</i> (Ensaio Imunoenzimático)
Fc-	<i>Fragment crystallizable</i> (Fragmento cristalizável)
h-	Hora
HC-UFU-	Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia
H ₂ O ₂ -	Água Oxigenada
IC-	Intervalo de Confiança
ICAM-	Molécula de Adesão Intercelular
IFN-	Interferon
IgE-	Imunoglobulina E
IgG	Imunoglobulina G
IL-	Interleucina
ISAAC-	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> (Estudo Internacional de Asma e Alergia na Infância)
Ma-	Média Aritmética
m.g.-	Média Geométrica
mg-	Miligrama
MHC-	Complexo de Histocompatibilidade
ml-	Mililitros

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

LISTA DE ILUSTRAÇÕES E TABELAS

FIGURA 1	Classificação da Rinite Alérgica segundo o ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)	20
FIGURA 2	Tratamento da Rinite Alérgica segundo o ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)	21
FIGURA 3	Idade dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina	35
FIGURA 4	Distribuição por sexo dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina	36
FIGURA 5	Distribuição da história familiar de alergia parental dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina	37
FIGURA 6	Distribuição de doenças alérgicas (Asma, Conjuntivite Alérgica e Dermatite Atópica) nos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina	38
FIGURA 7	Dosagem de IgE sérica total nos pacientes com rinite alérgica dos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Os dados estão representados por média geométrica e intervalo de confiança de 95%	39
FIGURA 8	Número de eosinófilos (por mm ³) no sangue periférico dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Os dados estão representados por média geométrica e intervalo de confiança de 95%	40
FIGURA 9	Escore total de sintomas (TSS) avaliado durante 4 semanas nos pacientes com rinite alérgica dos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina	43
FIGURA 10	Percepção da melhora de sintomas ao final de 4 semanas de tratamento, avaliada pelos pais ou responsáveis dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Significância estatística foi determinada pelo teste exato de Fisher ($p < 0,05$)	44

FIGURA 11	Níveis de IL-5 em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos de tratamento (Montelucaste, Mometasona e Desloratadina). As barras representam média geométrica e IC 95%. *Significância estatística foi calculada pelo teste pareado de Wilcoxon (* $p < 0,05$)	45
FIGURA 12	Níveis de IFN- γ em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos de tratamento (Montelucaste, Mometasona e Desloratadina). As barras representam média geométrica e IC 95%	46
TABELA 1	Características demográficas e clínicas dos pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos antes do tratamento	41

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
1.1 Rinite alérgica	15
1.2 Epidemiologia	16
1.3 Fisiopatologia da rinite alérgica	17
1.4 Classificação	19
1.5 Tratamento	20
2 OBJETIVOS	24
3 MATERIAL E MÉTODOS	26
3.1 Considerações éticas	27
3.2 Casuística	27
3.3 Diário de sintomas	28
3.4 Teste cutâneo de puntura (TCP)	29
3.5 Coleta de fluido de lavado nasal	30
3.6 Coleta de amostras de sangue	30
3.7 ELISA para dosagem de citocinas IFN- γ e IL-5 em sobrenadante no fluido de lavado nasal.....	31
3.8 Eosinófilos e dosagem de IgE sérica total.....	32
3.9 Análise estatística	32
3.10 Normas de biossegurança	33
4 RESULTADOS	34
4.1 Casuística	35
4.2 Idade	35
4.3 Sexo	36
4.4 História de alergia familiar.....	36
4.5 Doenças alérgicas associadas.....	37
4.6 Dosagem de IgE sérica total	39
4.7 Contagem de eosinófilos	39

4.8 Escores de sintomas	42
4.9 Percepção de melhora dos sintomas pelos pais ou responsáveis	44
4.10 Dosagem de citocinas	45
4.10.1 Dosagem de IL-5	45
4.10.2 Dosagem de IFN- γ	46
5 DISCUSSÃO	47
6 CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	56
ANEXO A - Comitê de Ética em Pesquisa	63
ANEXO B - Termo de consentimento	64
ANEXO C- Questionário Clínico	65
ANEXO D- Diário de Sintomas	71
ANEXO E- Teste Cutâneo	73

1 INTRODUÇÃO

1.1 RINITE ALÉRGICA

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

O termo hipersensibilidade é aplicado para designar uma resposta imune adaptativa que ocorre de forma exagerada ou inapropriada (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2006). A classificação das reações de hipersensibilidades segundo Gell e Coombs (1968) são divididas em tipos I, II, III e IV.

Johansson e colaboradores (2004) têm preconizado utilizar o termo hipersensibilidade para descrever objetivamente os sinais e sintomas iniciados pela exposição a um estímulo definido em uma dose tolerada por indivíduos normais. A alergia é uma reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos específicos. Quando outros mecanismos podem ser comprovados, como na hipersensibilidade à aspirina, o termo hipersensibilidade não alérgica deve ser utilizado.

Dessa forma, a Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI) definiu alergia como sendo uma reação de hipersensibilidade iniciada por mecanismos imunológicos, podendo ser mediada por anticorpos ou por células. Na grande maioria dos casos, o anticorpo responsável pela reação alérgica pertence ao isotipo IgE, podendo estes indivíduos ser referenciados como sofrendo de uma alergia mediada por IgE. Na alergia não IgE mediada, o anticorpo pode pertencer ao isotipo IgG ou ser desencadeada por células, principalmente os linfócitos (JOHANSSON *et al.*, 2004).

A introdução do conceito de atopia para descrever fenômenos alérgicos de natureza familiar e hereditária data de 1923, com Coca e Cooke que utilizaram o termo para designar um grupo de doenças que apresentavam, em comum, uma reação a determinadas substâncias que eram inertes a maioria dos indivíduos. Posteriormente, o mecanismo fisiopatológico associado foram as reações de hipersensibilidade do tipo I, nas quais os indivíduos

apresentavam testes cutâneos positivos para aeroalérgenos e história familiar de asma e/ou rinite e/ou dermatite atópica. A definição proposta por Johansson e colaboradores (2004) afirma que atopia é uma tendência pessoal ou familiar para a produção de anticorpos IgE em resposta a doses intermediárias de alérgenos, normalmente proteínas, que como consequência podem conduzir ao desenvolvimento de doenças como a asma, rinoconjuntivite, ou a síndrome eczema/dermatite atópica. O termo “atopia” e “atópico” são exclusivamente reservados para descrever o risco e a predisposição.

Asma e rinite alérgica são as manifestações mais comuns de atopia e de doença clínica após exposição à alérgenos do meio ambiente, enquanto dermatite atópica é menos freqüente. Duas ou mais formas clínicas de atopia podem coexistir no mesmo paciente e ao mesmo tempo, ou em diferentes tempos, no curso da doença. Por outro lado, indivíduos atópicos, ou seja, produtores de IgE específica a alérgenos, podem ser assintomáticos (TERR, 1997).

De acordo com o ARIA (Rinite Alérgica e seu Impacto sobre a Asma), a rinite alérgica (RA) é definida clinicamente como um distúrbio sintomático do nariz, induzido por uma inflamação mediada por imunoglobulina E (IgE) após exposição das mucosas nasais a alérgenos. Os sintomas de RA incluem rinorréia, obstrução, prurido nasal e espirros em salva, que são reversíveis espontaneamente ou com tratamento (BOUSQUET *et al.*, 2001).

1.2 EPIDEMIOLOGIA

A alergia se tornou o principal problema de saúde em muitas sociedades modernas, onde sua prevalência aumentou em até 34% em crianças e 16,3% em adultos, entre as décadas de 60 e 90 (WOOLCOCK, 2000).

A RA representa um problema global de saúde pública e está ganhando grande importância devido ao rápido aumento de sua prevalência mundial que hoje acomete de 9 a 42% da população geral. Apresenta caráter hereditário, com incidência em torno de 15% na população cujos pais não são alérgicos, cerca de 30 a 35% em indivíduos quando um dos pais refere história de atopia, podendo chegar a 70% quando ambos os pais relatam esse antecedente (SETTIPANE; HAGY; SETTIPANE, 1994; SKONER, 2001). As estatísticas mundiais mostram uma prevalência de 30 a 40% em crianças e adolescentes.

No Brasil em estudo realizado pelo comitê “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*” (ISAAC) grupo brasileiro, observou-se uma prevalência média de rinite de 25,7% em grupos de crianças com idade entre 6-7 anos e 29,6% entre adolescentes com idade de 13-14 anos (SOLE *et al.*, 2006).

Embora a RA seja uma doença de baixa mortalidade, suas complicações como sinusites, disfunção da trompa auditiva, distúrbios do sono e respiração bucal crônica, além do seu impacto na asma, resulta em um alto custo financeiro (MELTZER, 2001). Foram estimados gastos em torno de 1,5 a dois bilhões de dólares com custos diretos e indiretos (medicamentos, cuidados ambulatoriais, absenteísmo escolar e restrição das atividades diárias) somente nos Estados Unidos (FINEMAN, 2002). Dados mundiais recentes indicam que esses custos chegam à cifra de 5,3 bilhões de dólares (SCHOENWETTER *et al.*, 2004).

Segundo Lamb e colaboradores (2006), as alergias são as principais causas de absenteísmo, e conseqüente redução de produtividade dos trabalhadores norte-americanos. Os prejuízos financeiros decorrentes da perda de produtividade podem chegar a 593 dólares, anualmente, por trabalhador que sofre de rinite alérgica. Em contrapartida, as perdas com diabetes e doenças coronarianas alcançam, respectivamente, 95 e 40 dólares.

Portanto, o impacto econômico da rinite alérgica é outro fator, além de sua alta prevalência e associação com outras doenças alérgicas, que ressaltam a importância de saúde pública desta doença.

1.3 FISIOPATOLOGIA DA RINITE ALÉRGICA

A RA é conseqüência de reações de hipersensibilidade imediata a alérgenos comuns como pólen de plantas ou ácaros da poeira doméstica, que penetram no trato respiratório superior por inalação. As manifestações clínicas e patológicas incluem edema da mucosa, infiltração de leucócitos com abundância de eosinófilos, secreção de muco, tosse, coriza e dificuldade para respirar (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

No processo de hipersensibilidade imediata, a seqüência típica de eventos consiste na exposição a um antígeno específico, na ativação de linfócitos auxiliares com citocinas do tipo Th2, na produção de anticorpos IgE, na ligação desses anticorpos aos receptores Fc dos

mastócitos mediante a uma nova exposição ao antígeno, o que resulta na liberação de aminas vasoativas pelos mastócitos (ABBAS; LICHTMAN, 2005). Ocorrendo exposição ao alérgeno, este é processado pela célula apresentadora de antígeno (APC) resultando na formação de peptídeos que são apresentados ao receptor de célula T em associação com moléculas do complexo de histocompatibilidade (MHC) classe II (MARONE, 1998). A produção de anticorpo IgE requer linfócitos auxiliares Th2 produtores de Interleucina-4 (IL-4) e IL-13, e pode ser inibida por células Th1 que produzem IFN- γ (JANEWAY *et al.*, 2002).

Ocorrendo uma nova exposição do paciente alérgico aos mesmos alérgenos aos quais foi previamente sensibilizado, ocorre o desencadeamento da resposta alérgica, caracterizando a fase aguda da reação. A exposição ao antígeno permitirá ligação cruzada de moléculas de IgE para desencadear a ativação dos mastócitos. A ativação de mastócitos resulta em três tipos de resposta biológica: secreção do conteúdo pré-formado de seus grânulos por um processo regulado de exocitose, síntese e secreção de mediadores lipídeos (histamina, leucotrienos, prostaglandinas, entre outros) e secreção de citocinas. Ocorre, rapidamente, a interação entre um alérgeno e duas moléculas de IgE expressas na parede dos mastócitos (ABBAS; LICHTMAN, 2005).

Aproximadamente 50% dos pacientes com RA manifestam as reações tardias, que ocorrem entre quatro a seis horas após a exposição a um alérgeno. Os sintomas principais da fase tardia da resposta alérgica são a hipersecreção e a obstrução nasal, apesar de ocorrerem prurido e espirros. Essa resposta tardia envolve o recrutamento de outras células efetoras, principalmente dos linfócitos Th2, eosinófilos e basófilos, que contribuem para a imunopatologia da resposta alérgica. Estas células liberam quimiocinas para os tecidos locais e na circulação sistêmica, que induzem a quimiotaxia dos eosinófilos. Quimiocinas idênticas ou similares também estimulam mastócitos e basófilos (JANEWAY *et al.*, 2002).

Em pacientes não alérgicos, durante a apresentação do antígeno ao linfócito Th0, existe um predomínio de IL-12 e/ou interferon-gama (IFN- γ), que leva a diferenciação predominante dos linfócitos para uma resposta conhecida com perfil de citocinas do tipo 1 (Th1), com conseqüente estimulação de macrófagos e linfócitos T CD8 e produção de outras subclasses de imunoglobulina. Sem a presença de grandes quantidades de IgE, não ocorre à ocupação dos receptores de mastócitos e o quadro não se inicia.

Sendo assim, existe o conceito de que as doenças alérgicas ou atópicas, incluindo a rinite, derivam da resposta exacerbada dos linfócitos auxiliares com perfil de citocinas do tipo 2 (Th2), com predominância das citocinas e quimiocinas oriundas desse processo. Vários

autores têm demonstrado a presença desse perfil de citocinas no fluido de lavado nasal e em soro de pacientes com rinite alérgica (GHAFAR *et al.*, 2000).

De modo geral, pode-se dizer que os linfócitos Th1 são efetivos na defesa contra patógenos intracelulares e são responsáveis pelas reações de hipersensibilidade do tipo IV ou tardia. Já os linfócitos Th2 são efetivos na defesa contra agentes extracelulares, estando envolvidos na secreção de anticorpos pelos linfócitos B, em especial de IgE e associados a condições alérgicas. Estas duas linhagens de clones parecem derivar de uma linhagem precursora, ainda não diferenciada funcionalmente, o qual se denomina de Th0, produtora tanto de IL-4 como de IFN- γ . Uma das maneiras de confirmar o tipo do perfil de citocinas das células T pode incluir a detecção da produção de citocinas, RNA mensageiros ou fatores de transcrição que compõe cada perfil (DECKER *et al.*, 1996).

1.4 CLASSIFICAÇÃO

A classificação atual da rinite alérgica preconizada pelo ARIA utiliza os termos intermitente e persistente, baseados na duração dos sintomas e nos parâmetros de qualidade de vida. Utilizam-se, ainda, os termos leve, moderado ou grave, de acordo com a gravidade dos sintomas (BOUSQUET *et al.*, 2001).

- Intermitente: quando os sintomas estão presentes por menos que quatro dias por semana ou por menos que quatro semanas;
- Persistente: quando os sintomas estão presentes por mais que quatro dias por semana e por mais de quatro semanas;
- Leve:
 - Sono normal
 - Atividades diárias normais
 - Escola ou trabalho normais
 - Sem sintomas inoportunos

- Moderada-grave: quando um ou mais destes itens estão presentes:
 - Sono anormal
 - Prejuízo de atividades diárias como esporte ou lazer
 - Problemas na escola e no trabalho
 - Sintomas inoportunos

Classificação da rinite alérgica:

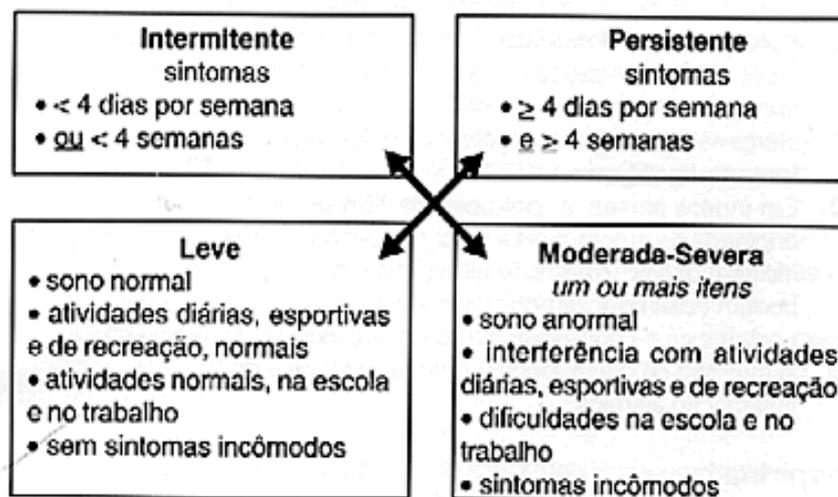


Figura 1: Classificação da Rinite Alérgica segundo o ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)

FONTE: Bousquet *et al.*, 2001.

1.5 TRATAMENTO

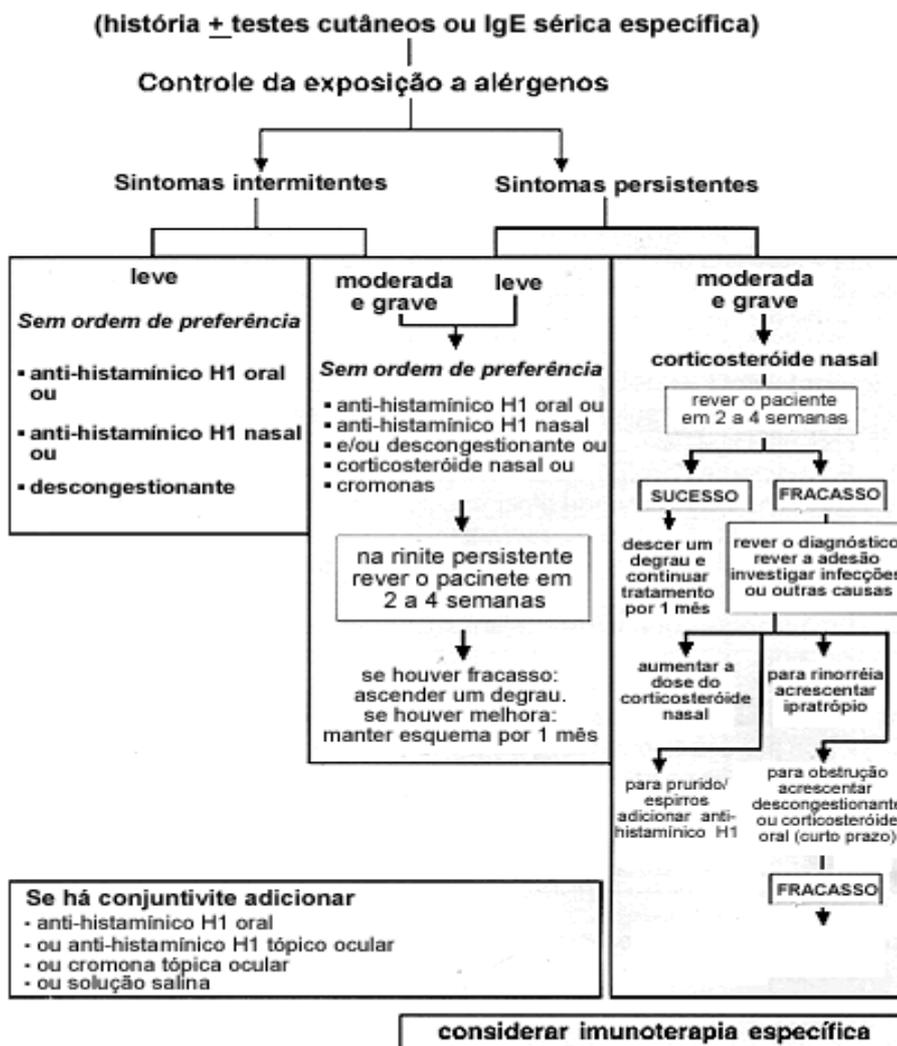
O tratamento da rinite alérgica tem como objetivo melhorar a função nasal e a qualidade de vida do paciente. Atualmente, esse tratamento consiste em três pontos principais: controle ambiental, tratamento farmacológico e imunoterapia específica (PLATTS-MILLS *et al.*, 2000; BOUSQUET *et al.*, 2001; FOMIN, 1968).

As classes de medicações utilizadas para o tratamento da RA são os anti-histamínicos, corticosteróides, cromonas, descongestionantes, antileucotrienos e anticolinérgicos. A escolha do tratamento dependerá de vários critérios, entre eles a classificação da RA, os sintomas

prevalentes, eficácia do tratamento, acessibilidade à medicação, entre outros (PLATTS-MILLS *et al.*, 2000; BOUSQUET *et al.*, 2001; FOMIN, 1968).

Tratamento passo-a-passo

(adolescentes e adultos) Diagnóstico de rinite alérgica



Em caso de melhora: descer um degrau. Em caso de piora: ascender um degrau.

Figura 2: Tratamento da Rinite Alérgica segundo o ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma)

FONTE: Bousquet *et al.*, 2001.

Entre as medicações utilizadas para o tratamento da RA, os corticosteróides intranasais são atualmente considerados os mais eficazes para o tratamento, pois agem primariamente nos efeitos tardios ou crônicos da exposição ao alérgeno. Após a administração sistêmica de corticosteróides, os eosinófilos circulantes diminuem rapidamente em função da marginação; além disso, os corticosteróides impedem a produção de eosinófilos na medula óssea, se ligam a um receptor que leva à inibição da transcrição dos genes para muitas citocinas, incluindo IL-5, TNF- α , e também algumas quimiocinas (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2006).

Alguns estudos têm analisado os efeitos dessas drogas sobre a inflamação nasal. Fokkens (1997) relatou que a redução das células Th2 só ocorreria após longo tempo de tratamento com corticosteróides em altas doses. Levenson e Greenberger (1996) demonstraram que o uso de corticosteróide nasal levou a uma melhoria na sintomatologia, com redução da fase tardia, do infiltrado eosinofílico e também das células T que produziram IL-4.

Os corticosteróides nasais são efetivos na melhora de todos os sintomas nasais da RA, tanto para o tratamento da RA intermitente quanto persistente, sendo ainda considerado a droga de primeira escolha para pacientes com queixas de obstrução nasal (BOUSQUET *et al.*, 2006). Ribeiro; Toro; Baracat (2006) também concluíram, em um artigo de revisão, que os corticosteróides inalados são as drogas de escolha para o tratamento de asma persistente e rinite alérgica.

Outra classe de drogas utilizadas para o tratamento da RA são os anti-histamínicos, que agem bloqueando os receptores H1 da histamina levando a uma redução dos sintomas alérgicos como rinorréia, espirros, prurido e sintomas oculares, promovendo uma melhora na qualidade de vida dos pacientes (BOUSQUET *et al.*, 2006). Estudos têm demonstrado inibição da cascata de eventos que inicia e propaga a inflamação alérgica, entre eles:

- liberação das citocinas pró-inflamatórias, como IL-4, IL-6, IL-8, IL-13;
- liberação de importantes quimiocinas pró-inflamatórias;
- produção do ânion superóxido pelos neutrófilos polimorfonucleares ativados;
- adesão e quimiotaxia de eosinófilos;
- expressão de moléculas de adesão, como a P-selectina;
- liberação de histamina, prostaglandina (PGD₂) e leucotrienos dependentes de anticorpos IgE (ROITT; BROSTOFF; MALE, 2003).

Os antagonistas de receptores de leucotrienos também têm sido utilizados para o tratamento da rinite, particularmente nos pacientes com asma leve associada. Leucotrieno é nome dado à família de ácidos eicosatetraenoicos poli-insaturados que são formados por ação enzimática na camada fosfolipídica de uma variedade de células alvo-ativadas. Dentre elas, nas vias aéreas e pulmões incluem neutrófilos, eosinófilos, mastócitos, macrófagos, células epiteliais e células endoteliais vasculares. Os leucotrienos têm papel fundamental na patogênese da RA, pois modulam a produção de células inflamatórias e sua adesão ao epitélio do tecido local. Assim, os antileucotrienos agem bloqueando os receptores leucotrienos responsáveis por essa resposta (PETERS-GOLDEN; HENDERSON, 2005).

Poucos estudos foram realizados com o objetivo de avaliar as reduções dos níveis de citocinas do tipo Th2 após o uso de corticosteróides nasais, anti-histamínicos e antileucotrienos em pacientes com rinite alérgica. Assim, torna-se necessário melhor conhecimento quanto às mudanças nos níveis de citocinas, considerando que este entendimento poderá ajudar na compreensão da resposta clínica ao tratamento.

2 OBJETIVOS

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

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia (**Anexo A**). Os pacientes participantes do estudo foram orientados sobre a pesquisa e manifestaram sua concordância em participar do estudo por meio de um Termo de Consentimento livre e esclarecido (**Anexo B**), assinado por um dos pais ou pelo responsável pelo paciente e por uma testemunha.

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

3.2 CASUÍSTICA

Trata-se de um estudo prospectivo, aberto, randomizado e terapêutico, realizado no Ambulatório de Alergia e Imunologia Pediátrica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HC-UFU), no período de junho de 2005 a fevereiro de 2007. As crianças atendidas nesse período, e que participaram do estudo, preencheram três critérios de inclusão, a saber: (1) idade entre seis e doze anos, (2) história de rinite alérgica persistente moderada, segundo normas estabelecidas pelo ARIA (BOUSQUET *et al.*, 2001) e examinadas por dois médicos pediatras para confirmação do diagnóstico clínico, (3) teste cutâneo de puntura (TCP) positivo para aeroalérgenos de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae* e *Blomia tropicalis*), associados ou isoladamente.

Em contrapartida, os critérios de exclusão foram os seguintes: (1) pacientes com diagnóstico de asma persistente; (2) pacientes com alterações da anatomia nasal; (3) uso de medicações anti-histamínicas, corticosteróides orais ou inalatórios, cromonas ou

antileucotrienos nas últimas três semanas da consulta; (4) infecções ou intercorrências próprias da doença alérgica com necessidade de aumento das doses dos medicamentos propostos no estudo; (5) uso das medicações de outros grupos ou de classes similares para o controle das intercorrências durante o estudo (6) pacientes que se submeteram a imunoterapia.

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

1. Preenchimento de um questionário clínico – “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*”- ISAAC (**Anexo C**);
2. Preenchimento de um diário de sintomas (**Anexo D**);
3. Realização de testes cutâneos de leitura imediata tipo puntura (**Anexo E**);
4. Coleta de amostras de sangue e fluido de lavado nasal para determinação dos níveis de IgE sérica total, número de eosinófilos do sangue periférico e níveis de citocinas no fluido de lavado nasal dos pacientes, no dia da primeira consulta e do fluido nasal isoladamente após quatro semanas do uso das medicações;
5. Orientação dos pais ou responsáveis para realizar controle ambiental;
6. Distribuição dos pacientes por sorteio em três grupos para o uso de medicações, as quais foram fornecidas pelos pesquisadores, durante quatro semanas de tratamento:
 - I. corticosteróide nasal (mometasona) – 1 jato/55µg/narina, 1x/dia;
 - II. antileucotrieno (montelucaste) – 1 comprimido/5 mg, via oral, 1x/dia;
 - III. anti-histamínico (desloratadina) – 5 mL/5mg, via oral, 1x/dia.

3.3 DIÁRIO DE SINTOMAS

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

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

- 0: respiração livre;
- 1: discreta dificuldade em respirar pelo nariz;
- 2: moderada dificuldade em respirar pelo nariz;

3: acentuada dificuldade em respirar pelo nariz;

4: respiração nasal impossível.

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

0: nenhum;

1: pouco;

2: moderado;

3: importante;

4: muito importante.

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

Ótimo: se melhorou muito;

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

Regular: se houve uma discreta melhora;

Ruim: se não houve melhora ou se ocorreu piora.

3.4 TESTE CUTÂNEO DE PUNTURA (TCP)

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

Para a realização do TCP, foram utilizados os seguintes extratos alergênicos padronizados (ALK-ABELLÓ, Madrid, Espanha): de ácaros (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* e *B. tropicalis*), baratas (*Blattella germanica* e *Periplaneta americana*), fungos do ar (mistura e/ou fungos específicos) e epitélios de cão e gato. As punturas foram realizadas na face interna do antebraço, sobre as microgotas de cada extrato alergênico, com auxílio de lancetas apropriadas, sendo usada uma agulha para cada extrato alergênico investigado. As microgotas se distanciaram entre si no mínimo 3cm. O controle positivo foi realizado com cloridrato de histamina (1mg/mL) (IPI/ASAC[®] Brasil, São Paulo, Brasil) diluído em solução salina fisiológica com glicerol a 50%, e o controle negativo foi realizado com o diluente dos extratos

alergênicos (IPI/ASAC[®] Brasil, São Paulo, Brasil). A leitura do teste foi realizada com régua graduada em mm, após quinze minutos, e uma pápula com diâmetro médio maior que 3mm do que aquela do controle negativo, foi considerada como TCP positivo.

3.5 COLETA DE FLUIDO DE LAVADO NASAL

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

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

3.6 COLETA DE AMOSTRAS DE SANGUE

Em paralelo à coleta de amostras do fluido de lavado nasal, amostras de sangue (volume de 5mL) foram coletadas de cada paciente antes do tratamento, utilizando tubos *Vacutainer*[®] (*Precision Glide/Becton Dickson Vacutainer Systems, Franklin Lakes, NJ, EUA*) e agulhas (25 x 7mm) para punção venosa na região do antebraço. As amostras de sangue foram centrifugadas durante dez minutos a 1.000 x g e os soros obtidos foram distribuídos em alíquotas e armazenados a -20°C até a dosagem de IgE sérica total. Adicionalmente, amostras de sangue foram coletadas em tubos apropriados para a contagem de eosinófilos do sangue periférico.

3.7 ELISA PARA DOSAGEM DAS CITOCINAS IFN- γ E IL-5 EM SOBRENADANTE NO FLUIDO DE LAVADO NASAL

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

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

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

Após o bloqueio, as placas foram novamente lavadas (3X) com PBS-T e incubadas com os sobrenadantes do fluido de lavado nasal (50 μ l/poço) não diluídos, em duplicata. Paralelamente, foram realizadas curvas padrões com a respectiva citocina humana recombinante, em diluições duplas seriadas de 1500 a 2,9pg/mL para IL-5 em PBS+BSA 1% e de 1000 a 1,9pg/mL para IFN- γ em TBS 20 mM+0,05% de Tween+0,1% de BSA.

Após incubação por duas horas à temperatura ambiente, as placas foram novamente lavadas por quatro vezes com PBS-T e incubadas com os respectivos anticorpos de detecção biotinilados: anti-IL-5 (22,5 μ g/mL) diluído em PBS+1% BSA e anti-IFN- γ (18 μ g/mL) diluído em TBS+20mM+0,05% Tween+0,1% BSA acrescentado de 2% de soro de cabra inativado a 56°C por trinta minutos, durante duas horas à temperatura ambiente.

Realizadas novas lavagens como anteriormente descrito, foi adicionado o conjugado streptavidina-peroxidase (R&D Systems) na diluição 1:200 em PBS+BSA 1% para IL-5 e com TBS+0,05% Tween+0,1% BSA para IFN- γ e incubado por vinte minutos à temperatura ambiente no escuro.

Após o último ciclo de lavagens, as placas foram reveladas com a adição (50µL/poço) do substrato enzimático tetrametilbenzidina[®] (TMB; Sigma Chemical Co.) diluído em tampão citrato-fosfato 0,1M, pH 4,5 e 0,03% de H₂O₂. Após vinte minutos de incubação, a reação foi interrompida pela adição (25µL) de ácido sulfúrico 2N. A densidade óptica (DO) foi determinada em leitor de ELISA (Titertek Multiskan Plus MKII[®], Flow Laboratories, McLean, VA, EUA) utilizando filtros de 450nm. Os valores de DO obtidos foram convertidos em ng/mL de acordo com a curva padrão, utilizando-se o *software* Microplate Manager PC versão 4.0[®] (Bio-Rad Laboratories, Inc., Hercules, CA, EUA).

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

3.8 EOSINÓFILOS E DOSAGEM DE IgE SÉRICA TOTAL

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

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Realizou-se a análise estatística pelo programa GraphPad Prism 4.0[®]. Foram utilizados os testes paramétricos ANOVA ou não paramétricos de Kruskal-Wallis para a comparação entre amostras não pareadas entre os diferentes grupos, quando apropriado, e de Wilcoxon para comparações entre amostras pareadas pré e pós-tratamento dentro do mesmo grupo. Para comparação entre proporções foi utilizado o teste exato de Fisher. Todos os resultados foram considerados significativos a um nível de 5% (p<0,05).

3.10 NORMAS DE BIOSSEGURANÇA

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

4 RESULTADOS

4.1 CASUÍSTICA

Das crianças atendidas no período, 23 preencheram critérios de inclusão e não apresentavam critérios de exclusão à primeira avaliação. Quatro foram excluídas no decorrer do tratamento porque apresentaram uso de medicações não permitidas pelos critérios de exclusão (três pacientes) ou abandono do estudo (um paciente). Desta forma, dezenove pacientes concluíram o estudo, sendo cinco do grupo I (montelucaste), sete do grupo II (mometasona) e sete do grupo III (desloratadina).

4.2 IDADE

A média de idade das crianças estudadas no início do tratamento foi de 9,47 anos. A média de idade e o desvio padrão para cada grupo foi de $9,66 \pm 2,25$ anos para montelucaste, $8,14 \pm 1,21$ anos para mometasona e $9,85 \pm 1,46$ anos para desloratadina (**Figura 3**). Não houve diferença significativa na idade entre os grupos pelo teste ANOVA ($p=0,1419$).

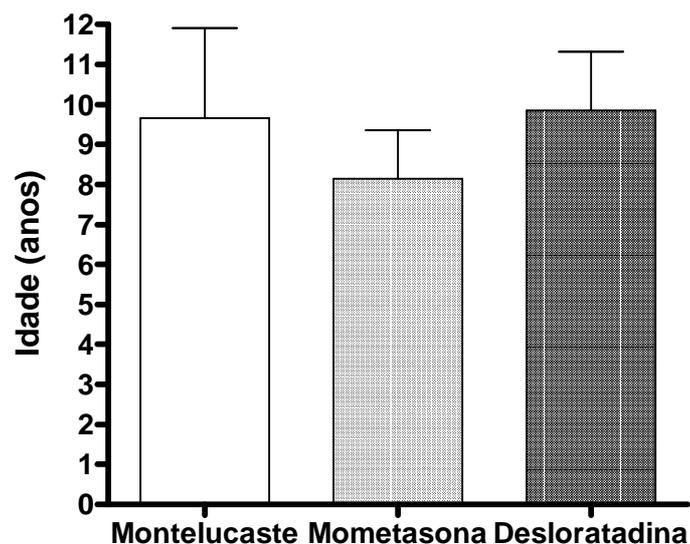


Figura 3: Idade dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelucaste, Mometasona e Desloratadina.

4.3 SEXO

A distribuição por sexo, no total entre os pacientes, foi de doze (63,2%) para o sexo masculino e sete (36,8%) para o sexo feminino. No grupo de tratamento com montelucaste, a distribuição foi de três (60%) para o sexo masculino e dois (40%) para o sexo feminino; no grupo da mometasona foi cinco (71,4%) meninos e duas (28,6%) meninas; e no grupo da desloratadina houve quatro (57,1%) meninos e três (42,9%) meninas (**Figura 4**). Houve um predomínio do sexo masculino, porém sem diferença significativa, como determinada pelo teste exato de Fisher ($p > 0,05$).

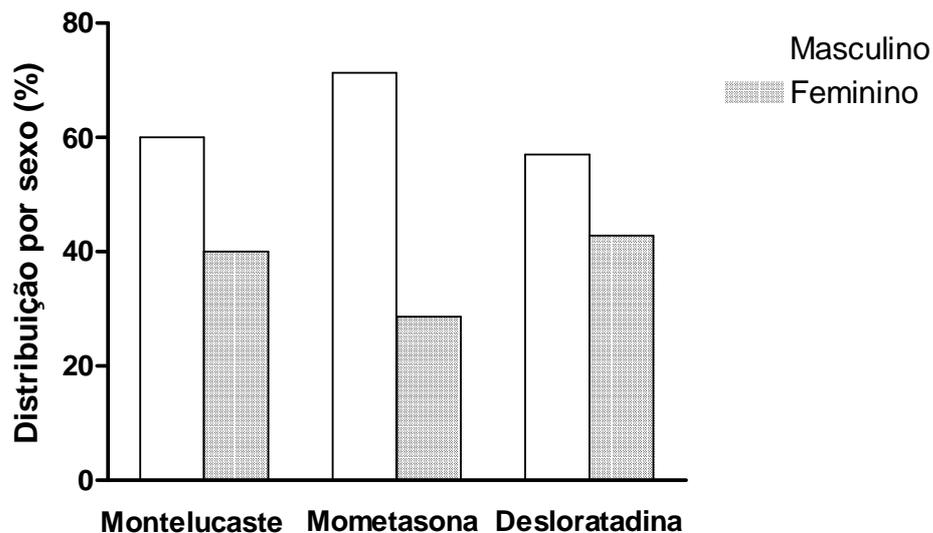


Figura 4: Distribuição por sexo dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelucaste, Mometasona e Desloratadina.

4.4 HISTÓRIA DE ALERGIA FAMILIAR

Dentre os pacientes que participaram do estudo, oito (42,1%) responderam afirmativamente ao quesito história familiar de alergia entre os pais. Por grupos estudados, a presença de história familiar foi verificada em dois (40%), quatro (57,1%) e dois (28,6%),

respectivamente para montelucaste, mometasona e desloratadina (**Figura 5**). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos, como determinada pelo teste exato de Fisher ($p>0,05$).

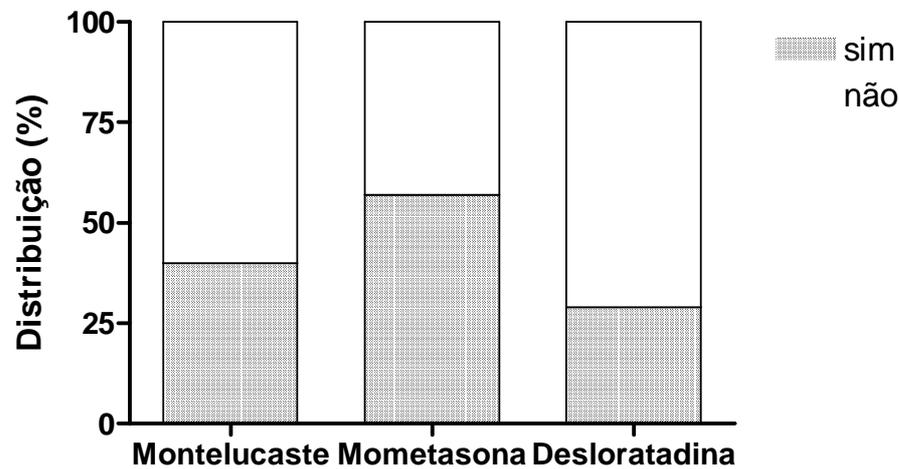


Figura 5: Distribuição da história familiar de alergia parental dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelucaste, Mometasona e Desloratadina.

4.5 DOENÇAS ALÉRGICAS ASSOCIADAS

De acordo com o questionário clínico ISAAC aplicado aos pacientes e com a história clínica dos pacientes verificada em seu prontuário médico, observou-se que sete (36,8%) crianças apresentavam história compatível com asma associada a RA, onze (63,2%) apresentavam conjuntivite alérgica e três (15,8%) crianças apresentavam quadro de dermatite atópica.

Nos grupos estudados, as frequências de pacientes com asma foram dois (40%), dois (28,6%) e três (42,9%) para os grupos montelucaste, mometasona e desloratadina, respectivamente. As frequências de conjuntivite alérgica foram um (20%), cinco (71,4%) e cinco (71,4%), enquanto as frequências de dermatite atópica foram zero (0%), um (14,3%) e dois (28,6%), respectivamente, na mesma ordem de grupos citada acima (**Figura 6**). Nenhuma diferença significativa foi encontrada entre os grupos, como determinada pelo teste exato de Fisher ($p>0,05$).

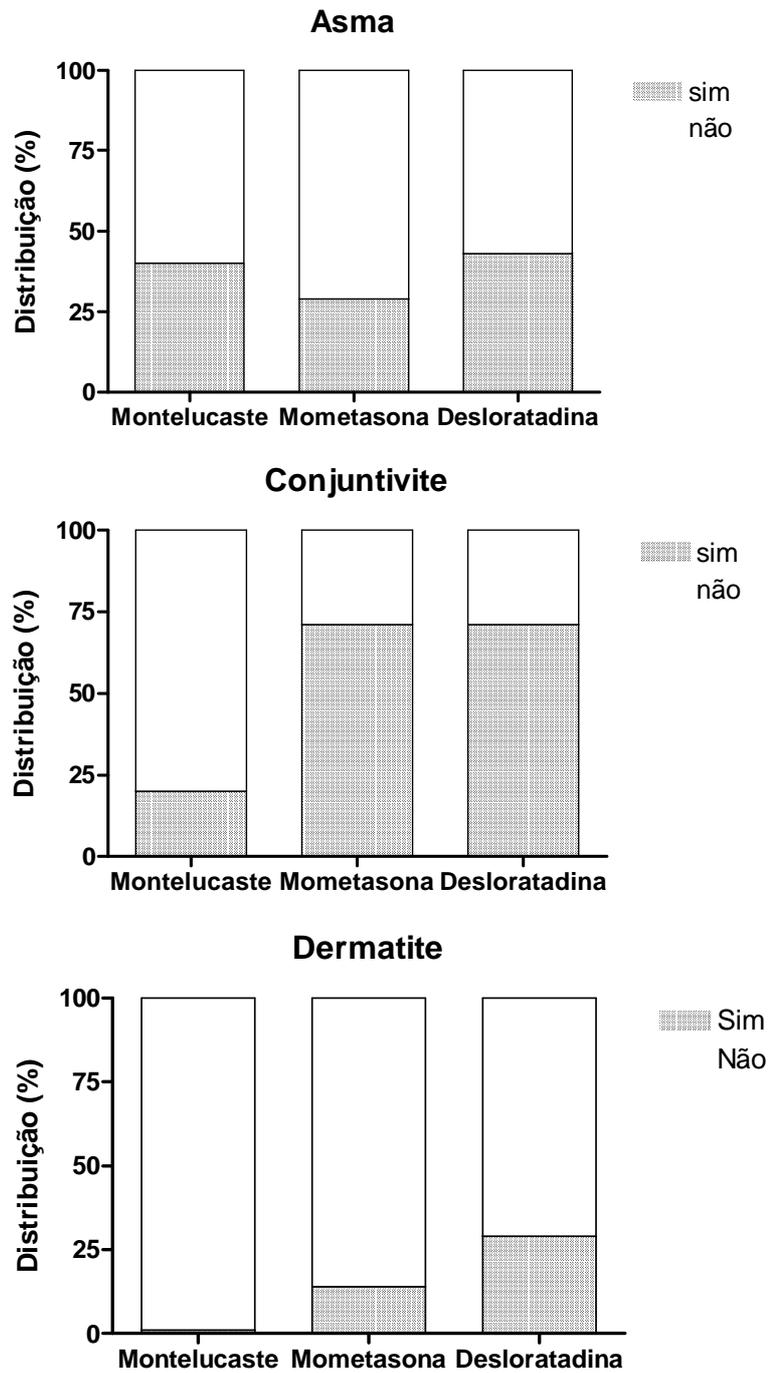


Figura 6: Distribuição de doenças alérgicas (Asma, Conjuntivite Alérgica e Dermatite Atópica) nos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina.

4.6 DOSAGEM DE IgE SÉRICA TOTAL

A média geométrica da dosagem dos anticorpos da classe IgE dos pacientes participantes foi de 716,7UI/ml (IC=349,9 – 1301UI/ml). A dosagem média de IgE por grupos foi de 452UI/ml (IC=82,1 – 2495UI/ml), 660UI/ml (IC=126 – 3445UI/ml) e 992 UI/ml (IC=468,9 – 2129UI/ml). Não houve diferença significativa entre os grupos ($p=0,5450$) através da análise não paramétrica de Kruskal-Wallis.

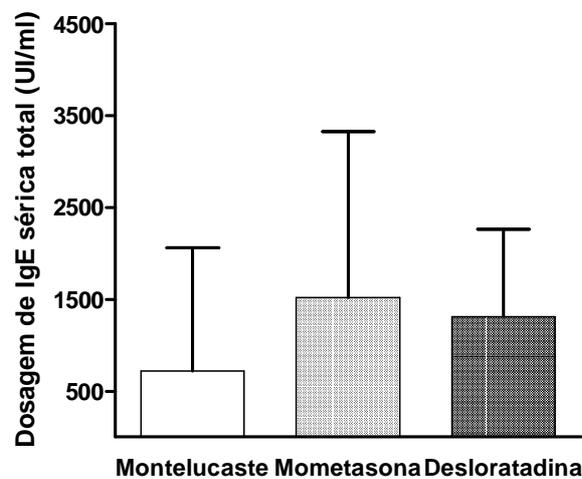


Figura 7: Dosagem de IgE sérica total nos pacientes com rinite alérgica dos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Os dados estão representados por média geométrica e intervalo de confiança de 95%.

4.7 CONTAGEM DE EOSINÓFILOS

A média geométrica de eosinófilos no sangue periférico dos pacientes do estudo foi de 356,2 células/mm³ (IC=243,7 – 520,8 células/mm³). A média por grupos foi de 362,2 células/mm³ (IC=159,3 – 823,7 células/mm³), 334,4 células/mm³ (IC=131,6 – 849,6 células/mm³) e 372,6 células/mm³ (IC=176,0 – 778,5 células/mm³), respectivamente nos grupos montelukaste, mometasona e desloratadina. Não houve diferença significativa entre os grupos estudados ($p=0,7172$) pela análise de Kruskal-Wallis.

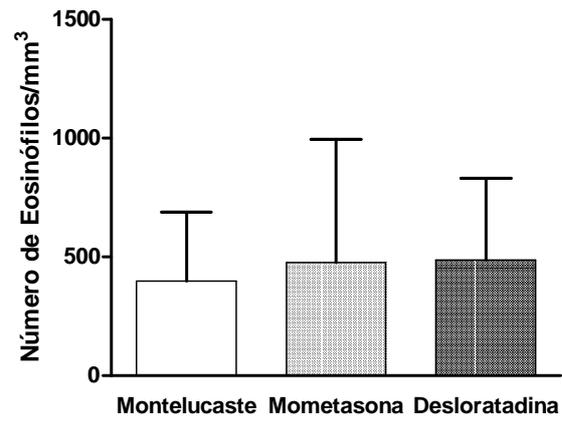


Figura 8: Número de eosinófilos (por mm^3) no sangue periférico dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina. Os dados estão representados por média geométrica e intervalo de confiança de 95%.

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

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

	Grupos de Tratamento		
	Montelucaste (n=5)	Mometasona (n=7)	Desloratadina (n=7)
Idade (Média ± DP)	9,66 ± 2,25	8,14 ± 1,21	9,85 ± 1,46
Sexo (n, %)			
Masculino	3 (60%)	5 (71,4%)	4 (57,1%)
Feminino	2 (40%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)
História Familiar de Alergia (n, %)	2 (40%)	4 (57,1%)	2 (28,6%)
Asma (n, %)	2 (40%)	2 (28,6%)	3 (42,9%)
Dermatite (n, %)	0	1 (14,3%)	2 (28,6%)
Conjuntivite (n, %)	1 (20%)	5 (71,4%)	5 (71,4%)
IgE sérica total (Média geométrica, IC 95%)	452 (82,1 – 2495)	660 (126 – 3445)	992 (468,9 – 2129)
Eosinófilos (Média geométrica, IC 95%)	362,2 (159,3-823,7)	334,4 (131,6 – 849,6)	372,6 (176,0 – 778,5)

4.8 ESCORES DE SINTOMAS

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

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

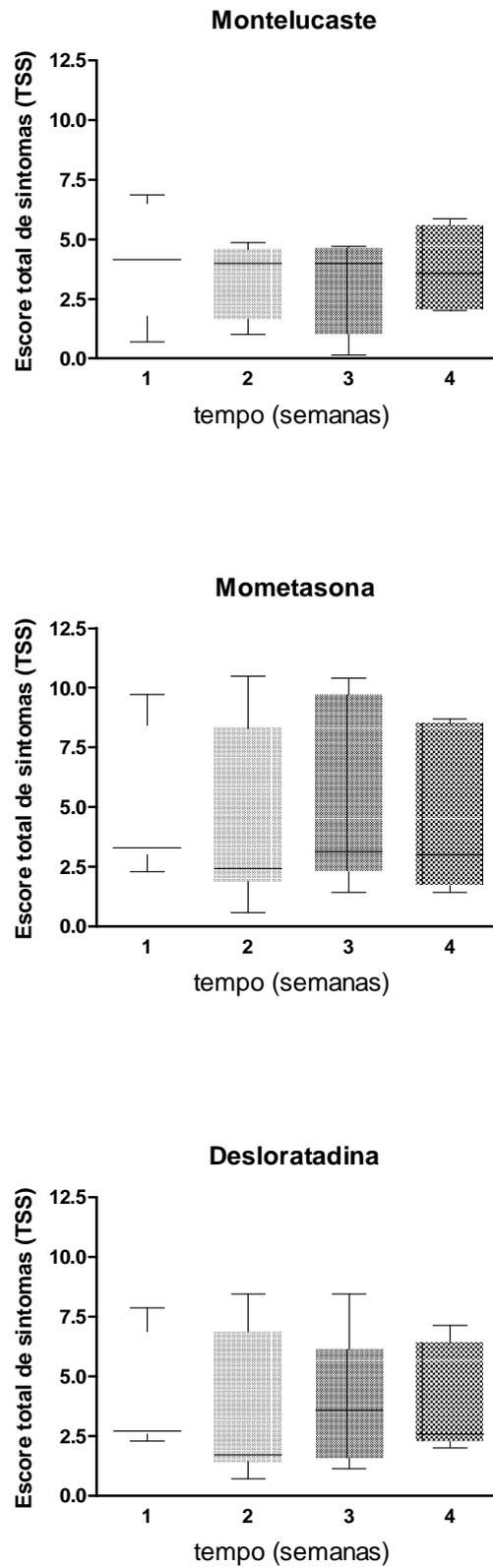


Figura 9: Escore total de sintomas (TSS) avaliado durante quatro semanas nos pacientes com rinite alérgica dos grupos de tratamento com Montelukaste, Mometasona e Desloratadina.

4.9 PERCEPÇÃO DE MELHORA DOS SINTOMAS PELOS PAIS OU RESPONSÁVEIS

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

Houve uma percepção de melhora dos sintomas em todos os grupos de tratamento e nenhum dos pais ou responsáveis avaliou o tratamento como regular ou ruim. No grupo tratado com mometasona, 100% dos pais relataram uma melhora ótima enquanto nos grupos tratados com montelucaste e desloratadina, o conceito ótimo foi encontrado em 20% e 28,6% dos pacientes, respectivamente. Houve uma significativa maior percepção de melhora nos pacientes do grupo mometasona em relação aos grupos montelucaste ($p=0,0101$) e Desloratadina ($p=0,0210$) como analisado teste exato de Fisher. Não houve diferença significativa entre os grupos montelucaste e desloratadina ($p>0,05$).

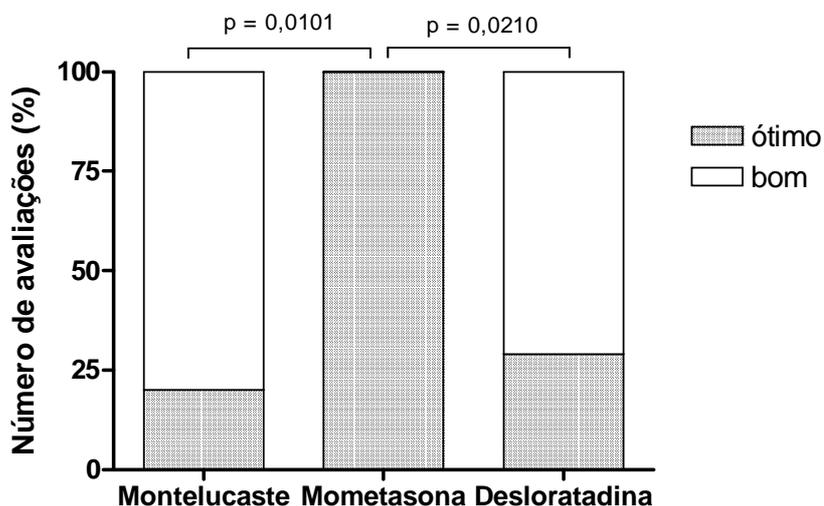


Figura 10: Percepção da melhora de sintomas ao final de quatro semanas de tratamento, avaliada pelos pais ou responsáveis dos pacientes com rinite alérgica nos grupos de tratamento com Montelucaste, Mometasona e Desloratadina. Significância estatística foi determinada pelo teste exato de Fisher ($p<0,05$).

4.10 DOSAGEM DE CITOCINAS

4.10.1 Dosagem de IL-5

Os níveis de IL-5 em média geométrica e intervalo de confiança de 95% (IC 95%), nas amostras de fluido do lavado nasal analisadas pré e pós-tratamento com montelucaste, diminuíram de 21,5pg/ml (IC 95%=16,3 - 28,3pg/ml) para 20,7pg/ml (IC 95%=16,4 - 26,2pg/ml), embora sem apresentar diferenças significativas (**Figura 11**). Após tratamento com mometasona, os níveis de IL-5 diminuíram significativamente de 18,1pg/ml (IC 95%=15,1 - 21,6pg/ml) para 17,5pg/ml (IC 95%=14,6 - 21,5pg/ml) ($p=0,0469$), enquanto houve um aumento significativo de 22,1pg/ml (IC 95%=21,6 - 22,5pg/ml) para 23,0pg/ml (IC 95%=21,7 - 25,0pg/ml) após tratamento com desloratadina ($p=0,0469$). Não houve diferença significativa entre os grupos antes ou após quatro semanas dos tratamentos, como determinado pelo teste de Kruskal-Wallis ($p>0,05$).

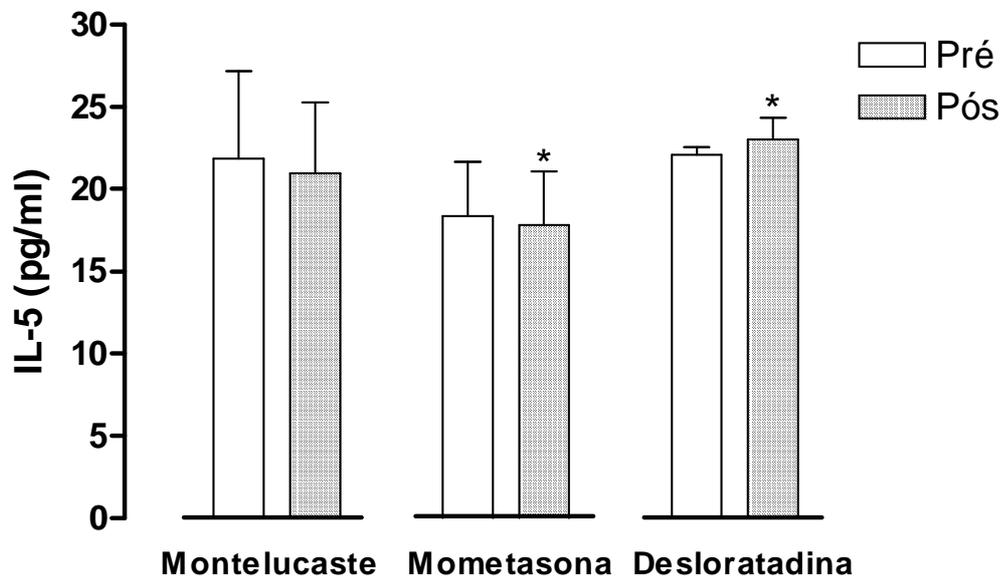


Figura 11: Níveis de IL-5 em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos de tratamento (Montelucaste, Mometasona e Desloratadina).

As barras representam média geométrica e IC 95%.

Significância estatística foi calculada pelo teste pareado de Wilcoxon ($p<0,05$).

4.10.2 Dosagem de IFN- γ

As médias geométricas e IC 95% dos níveis de IFN- γ nas amostras de fluido do lavado nasal pré e pós-tratamento foram, respectivamente, de 20,0pg/ml (IC 95%=17,2 - 22,6pg/ml) e 18,9pg/ml (IC 95%=16,8 - 21,2pg/ml) no grupo montelucaste; de 19,2pg/ml (IC 95%=17,5 - 21,2pg/ml) e 21,1pg/ml (IC 95%=19,5 - 22,8pg/ml) no grupo mometasona; e de 18,8pg/ml (IC 95%=16,6 - 21,2pg/ml) e 19,6pg/ml (IC 95%=17,8 - 21,6pg/ml) no grupo desloratadina. Nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos antes e após o tratamento, como determinado pelo teste de Kruskal-Wallis, ou na análise dentro de cada grupo, como determinado pelo teste pareado de Wilcoxon ($p>0,05$).

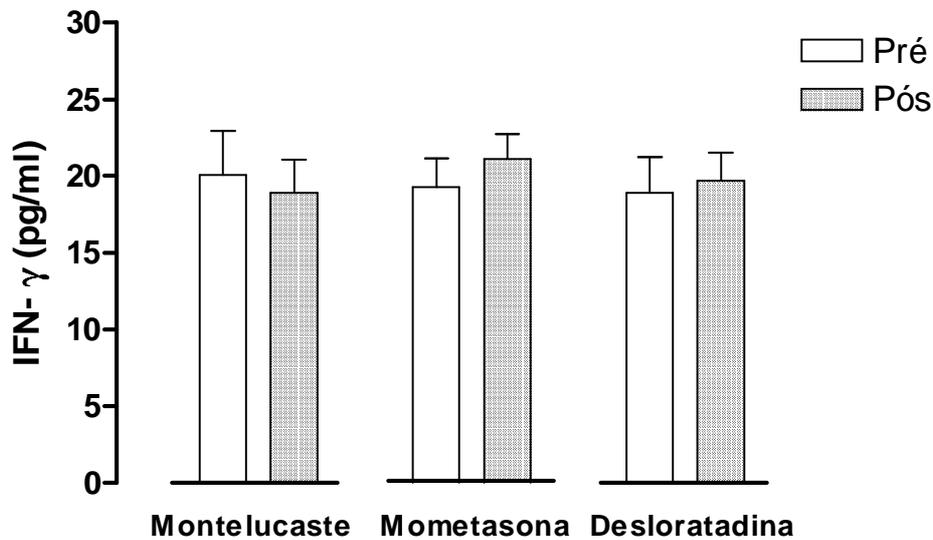


Figura 12: Níveis de IFN- γ em amostras de fluido de lavado nasal de pacientes com rinite alérgica nos diferentes grupos de tratamento (Montelucaste, Mometasona e Desloratadina). As barras representam média geométrica e IC 95%.

5 DISCUSSÃO

O ARIA foi um esforço multicêntrico conduzido por diversos autores na tentativa de promover um consenso quanto à rinite alérgica e seu impacto na asma. A partir desse estudo, ficou definida que a classificação da RA é dada pela sintomatologia, baseada na quantidade e na intensidade dos sintomas, bem como na interferência destes sintomas no dia a dia da vida do indivíduo. Do mesmo modo, o principal objetivo do tratamento da RA é a melhoria da qualidade de vida do paciente, associando a melhora na sua função nasal (BOUSQUET *et al.*, 2001).

Diversos estudos têm sido realizados com diferentes tratamentos buscando a melhoria dos sintomas da RA. Dentre eles, De Blic e colaboradores (2005) avaliaram em um estudo randomizado, placebo controlado, a eficácia da levocetirizina no tratamento dos sintomas da RA sazonal em crianças, e concluíram que o anti-histamínico se mostrou mais efetivo na melhora do escore total de sintomas do que o placebo. Chen e colaboradores (2006) realizaram um experimento randomizado, placebo-controlado, em crianças com RA perene, comparando cetirizina e montelucaste, e concluíram que ambos foram significativamente eficazes, quando comparados ao placebo, em reduzir a resistência das vias aéreas superiores, o número de eosinófilos em nível local e também na redução do escore total de sintomas.

Ciebiada e colaboradores (2006) realizaram um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, em pacientes adultos com diagnóstico de RA persistente, e observaram uma melhora significativa dos sintomas nasais após o tratamento com desloratadina e montelucaste. Virchow e Bachert (2006) realizaram um estudo multicêntrico que também avaliou a eficácia do montelucaste no tratamento de pacientes adultos com asma e RA. Neste experimento, verificaram que a maioria dos pacientes apresentou uma redução significativa no escore diário de sintomas e também relataram uma melhora global dos sintomas de RA e asma, com melhora na qualidade de vida. De modo similar, Meltzer e colaboradores (2006) concluíram que a desloratadina promove uma melhora dos sintomas nasais e nos escores de qualidade de vida. Kim e colaboradores (2006), em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, multicêntrico, verificaram que a desloratadina melhorou significativamente o pico de fluxo inspiratório nasal e o escore total de sintomas em pacientes com RA perene, quando comparado ao grupo tratado com placebo.

Em outro estudo randomizado com pacientes com RA sazonal, Pitsios e colaboradores (2006) realizaram tratamento com mometasona nasal e nedocromil sódico nasal por um período de quatro meses, iniciando o tratamento entre duas e quatro semanas antes do período polínico. Neste experimento, os pesquisadores verificaram uma redução no escore diário de

sintomas do grupo tratado com mometasona nasal maiores do que no grupo tratado com nedocromil sódico, e observaram que os pacientes tratados com mometasona ficaram também mais satisfeitos. Martin e colaboradores (2006) compararam fluticasona nasal e montelucaste oral para o tratamento dos sintomas da RA sazonal, e concluíram que a fluticasona promoveu uma melhora significativamente maior para os sintomas da RA do que o montelucaste.

Em recentes estudos, Camargos e colaboradores (2007) verificaram em um experimento clínico realizado com pacientes com RA sazonal que fluticasona nasal melhorou os sintomas de RA e asma. De forma similar, Kaiser e colaboradores (2007) observaram que a fluticasona reduziu o escore total de sintomas, o escore nasal de sintomas e o escore ocular de sintomas, sendo bem tolerada pelos pacientes.

No presente estudo, a análise dos escores de sintomas não demonstrou significativa melhora clínica em nenhum dos grupos terapêuticos propostos, como observado pelas flutuações do TSS ao longo do tratamento. Um dos fatores que poderia justificar tal resultado é que os estudos anteriores foram realizados com pacientes que apresentavam RA sazonal, com sintomas bem definidos em uma época do ano e a exposição aos alérgenos também bem definida. Todavia, o presente estudo foi realizado com crianças com RA perene, sensibilizadas a ácaros (*D. pteronyssinus*, *D. farinae* e/ou *B. tropicalis*), cuja exposição ocorre o ano todo. Assim, apesar de todos os pacientes terem recebido orientações acerca de cuidados ambientais, não existe a garantia de que esses tenham sido realizados de forma adequada.

Além disso, os pacientes deste estudo podem estar expostos aos alérgenos de ácaros e outros aeroalérgenos também fora do ambiente domiciliar, o que pode ter refletido no diário de sintomas. Vários trabalhos demonstram a presença de alérgenos em diversos ambientes, como cinemas, hotéis, ônibus, transporte escolar, táxis, carros privados, entre outros. Além de demonstrar a presença de ácaros em diversos locais da casa, a presença de alérgenos é evidenciada em quantidades suficientes para levar a sensibilização em diferentes ambientes, de uso comum por todas as pessoas (SEGUNDO *et al.*, 2007). Outra hipótese provável é que os sintomas da RA se sobrepuseram a quadros virais, pois os médicos que acompanharam os pacientes durante o tratamento evidenciaram sintomatologia compatível com tal quadro.

Uma questão que tem sido levantada é a acurácia do diário de sintomas. Mittal e colaboradores (2006) investigaram a acurácia de crianças asmáticas e de seus pais em avaliar os sintomas subjetivos da asma e comparou com dados objetivos, chegando a conclusão de que os sintomas percebidos pelas crianças e pelos pais são semelhantes, mas quando a criança

está em crise os sintomas foram subestimados por ambos. Com base nas conclusões do trabalho descrito anteriormente, pode-se deduzir que, no presente estudo, não foi observado uma melhora significativa no diário de sintomas, possivelmente, porque no início do tratamento, quando os sintomas estavam piores, esses dados poderiam ter sido subestimados pelos pais e/ou pelas crianças. Esses sintomas poderiam ter sido considerados como habituais ou rotineiros, não sendo dado ao sintoma a real importância. Dessa forma, o TSS pré-tratamento foi baixo e a melhora dos sintomas não apresentou resultados com significância estatística.

Outro ponto que merece destaque é o fato de que após a orientação do preenchimento do diário de sintomas, os pais ou responsáveis passam a conhecer e observar melhor os sintomas da RA, o que provavelmente não ocorria anteriormente. Assim sendo, os pais passam a reconhecer melhor os sintomas que antes não valorizavam nas crianças, o que faz com que o TSS pré-tratamento, por falta de observação e conhecimento, pareça menor do que realmente é, e o TSS pós-tratamento, por conseguinte, não apresente uma redução importante quando comparado ao do início do tratamento.

O estudo também avaliou a percepção dos pais ou responsáveis ao tratamento e verificou que a mometasona foi mais eficaz que os demais tratamentos propostos, pois todos os pacientes desse grupo avaliaram como ótima a terapia adotada. Diversos autores tiveram resultados semelhantes. Martin e colaboradores (2006) em um estudo randomizado em pacientes com RA sazonal, tratados com montelucaste e fluticasona observaram que o corticosteróide nasal fluticasona foi superior ao montelucaste no que se refere à melhora do escore de sintomas. Lange e colaboradores (2005), também em um estudo randomizado, compararam a eficácia da mometasona, do levocabatine e do cromoglicato no tratamento de RA sazonal e concluíram que a mometasona foi significativamente superior às outras terapias propostas na melhora de todos os sintomas nasais. Em recentes artigos de revisão realizados por Rizzo e Solé (2006) e Zitt; Kosoglou; Hubbell (2007), foram verificados os efeitos antiinflamatórios do corticosteróide nasal e conclui-se que esta classe de medicamento é o padrão-ouro no tratamento das alergias respiratórias, além de ser eficaz, seguro e bem tolerado pelos pacientes.

Diante do exposto, pode-se questionar qual seria o melhor instrumento para avaliar os sintomas de RA, uma vez que o diário de sintomas apresentou várias flutuações, bem como resultados contraditórios em relação à percepção dos pacientes. Para responder satisfatoriamente a tais questionamentos, estudos posteriores deverão ser conduzidos com o

intuito de avaliar o instrumento mais adequado de mensuração dos sintomas de RA, incluindo nessa avaliação, os questionários de qualidade de vida.

Além da avaliação subjetiva dos tratamentos para RA, através dos diários de sintomas, o presente experimento clínico também se propôs a analisar as variações nos níveis de citocinas no fluido de lavado nasal. Sabe-se que a fisiopatologia da RA é complexa e caracterizada pelo desequilíbrio entre as citocinas que caracterizam o perfil Th1 e o perfil Th2, prevalecendo o perfil Th2 em doenças alérgicas (GHAFFAR *et al.*, 2000). Por outro lado, a mometasona nasal, um corticosteróide nasal, tem importante papel na resposta inflamatória, inibindo a síntese de citocinas, quimiocinas, metabólitos do ácido araquidônico e moléculas de adesão (VAN DER VELDEN, 1998).

No grupo tratado com mometasona nasal, verificou-se uma redução significativa dos níveis de IL-5 (citocina do perfil Th2) e uma tendência a aumento de IFN- γ (citocina do perfil Th1) no fluido de lavado nasal de pacientes. Estes resultados foram concordantes com estudos similares que demonstraram em biópsias de mucosa nasal que o uso de fluticasona tópica nasal (corticosteróide nasal) por seis semanas diminuiu o número de células Th2 produtoras de IL-4 (BRADDING *et al.*, 1995). Em outro estudo, Masuyama e colaboradores (1998) concluíram que o uso de fluticasona nasal reduziu o número de eosinófilos e sintomas da rinite alérgica sazonal por provável inibição da produção de IL-5 pelas células T.

Tosca e colaboradores (2003), em um estudo com crianças asmáticas, com diagnóstico de rinosinusite alérgica e não alérgica, tratando pacientes com fluticasona e amoxicilina-clavulanato por catorze dias, associado ao uso de deflazacort por quatro dias, verificaram que o tratamento da rinosinusite levou à redução de IL-4 e aumento de IFN- γ no fluido de lavado nasal do grupo da rinosinusite alérgica, enquanto no outro grupo, ocorreu a redução de IL-4, mas não a elevação de IFN- γ .

Ciprandi e colaboradores (2003) verificaram a redução dos níveis de IL-4, IL-5 e IL-6 em fluido de lavado nasal de pacientes com RA persistente após uso de Budesonida (corticosteróide nasal) por duas semanas. Em outro estudo semelhante randomizado com pacientes com RA sazonal, verificou-se uma redução significativa dos níveis de eosinófilos, IL-5 e IL-13 no lavado nasal de pacientes após o uso de apenas uma dose de Budesonida tópica (ERIN *et al.*, 2005). Parameswaran; Fanat; O'Byrne (2006) também verificaram em seu estudo de pacientes com RA sazonal, redução da resposta inflamatória, através da diminuição dos níveis de eosinófilos no lavado nasal, após corticoterapia tópica. Os resultados do presente trabalho, somado aos achados dos estudos prévios, demonstram que os

corticosteróides nasais têm realmente papel importante sobre o balanço das citocinas, promovendo uma melhora da resposta inflamatória em nível local.

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

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

Diferindo dos outros grupos terapêuticos, os pacientes tratados com desloratadina apresentaram um aumento significativo nos níveis de IL-5 e apenas uma tendência ao aumento dos níveis de IFN- γ no fluido de lavado nasal. Poucos estudos foram realizados com anti-histamínicos orais para verificação dos níveis de citocinas em lavado do fluido nasal. Ciprandi e colaboradores (2004), em um estudo randomizado, duplo-cego, placebo-controlado, avaliou os efeitos da levocetirizina e da desloratadina sobre a resposta inflamatória e encontrou uma redução significativa dos níveis de IL-4 para ambos os anti-histamínicos. Em um estudo seguinte, desse mesmo grupo, verificou-se uma redução significativa nos níveis de IL-4 e eosinófilos após tratamento com desloratadina (CIPRANDI

et al., 2005). Reinartz e colaboradores (2005) realizaram um estudo randomizado duplo-cego, placebo-controlado, no qual verificou que o tratamento com desloratadina reduziu o número de eosinófilos em nível sistêmico, entretanto, tal fato não foi verificado na mucosa nasal, onde não ocorreu redução significativa no número de eosinófilos. Adicionalmente, outro estudo verificou uma redução nos níveis de proteína catiônica eosinofílica em lavado nasal após tratamento com desloratadina e levocetirizina. (CIEBIADA *et al.*, 2006).

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

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

Os achados do presente estudo levantam alguns aspectos relevantes. O primeiro deles se relaciona aos escores de sintomas. A verificação de não melhora dos sintomas pelo diário e a percepção de melhora em todos os pacientes pelos pais ou responsável, é contraditória e demonstra que pode haver uma falha nesse tipo de avaliação em crianças. Em segundo lugar, a superioridade da mometasona em relação aos demais tratamentos realizados no estudo confirma os achados clínicos e laboratoriais descritos anteriormente. Por se tratar de um estudo piloto com número amostral pequeno, embora na literatura todos os estudos terapêuticos com avaliação de citocinas em fluido nasal também apresentarem pequeno tamanho amostral, os resultados aqui obtidos vêm acrescentar informações relevantes para o conhecimento da evolução do tratamento medicamentoso da rinite alérgica.

6 CONCLUSÕES

1. Nenhum dos grupos terapêuticos propostos apresentou melhora significativamente estatística no escore total de sintomas de crianças com rinite alérgica;
2. Mometasona nasal foi superior aos outros tratamentos adotados na avaliação dos pais ou responsáveis pela percepção de melhora dos sintomas;
3. Mometasona nasal diminuiu os níveis de IL-5 no fluido de lavado nasal dos pacientes após o tratamento;
4. Desloratadina aumentou níveis de IL-5 no fluido de lavado nasal dos pacientes após o tratamento;
5. Os níveis de IFN- γ no fluido de lavado nasal não sofreram alterações significativamente estatísticas em nenhum dos grupos de tratamento adotado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS¹

ABBAS, A.K.; LICHTMAN, A.H. **Imunologia celular e molecular**. Tradução da 5. ed. Rio de Janeiro: Elsevier. 2005.

BOUSQUET J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N.; ARIA WORKSHOP GROUP; WORLD HEALTH ORGANIZATION. Allergic rhinitis and its impact on asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v. 108, p. s147-s334, Nov. 2001. Suppl. 5.

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

BRADDING, P. et al. Cytokine immunoreactivity in seasonal rhinitis: regulation by a topical corticosteroid. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 151, n. 6, p. 1900-1906, Jun. 1995.

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

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

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

CIEBIADA, M. et al. Montelukast with desloratadine or levocetirizine for the treatment of persistent allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 97, n. 5, p. 664-671, Nov. 2006.

CIPRANDI, G. et al. Nasal cytokine modulation by montelukast in allergic children: a pilot study. **Allerg Immunol**, Paris, v. 35, n. 8, p. 295-299, Oct. 2003.

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

¹ De acordo com a ABNT, NBR 6023 de agosto de 2002.

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

CIPRANDI, G. The effect of budesonide on the cytokine pattern in patients with perennial allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 91, n. 5, p. 467-471, Nov. 2003.

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

DECKER, D. et al. Surgical stress induces a shift in the type-1/type-2 T-helper cell balance, suggesting down-regulation of cell mediated and up-regulation of antibody-mediated immunity commensurate to the trauma. **Surgery**, v.119, n. 3, p. 316-325, Mar. 1996.

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

FINEMAN, S.M. The burden of allergic rhinitis: beyond dollars and cents. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 88, n. 4, p. 2-7, Apr. 2002. Suppl. 1.

FOKKENS, W.J. Allergic rhinitis and inflammation: the effect of nasal corticosteroid therapy. **Allergy**, v. 52, p. 29-32, 1997. Suppl. 36.

FOMIN A. Rinossinusite alérgica: conceito, epidemiologia, fisiopatóia e diagnóstico. In: GELL, P. G. H.; COOMBS, R. R. A. **Clinical aspects of immunology**. 2. ed. Oxford: Blackwell, 1968. p. 575-596.

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

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

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

JOHANSSON, S.G. et al. Revised nomenclature for allergy global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. **J Allergy Clin Immunol**, v. 113, n. 5, p. 832-836, May. 2004.

KAISER, H.B. et al. Fluticasone furoate nasal spray: A single treatment option for the symptoms of seasonal allergic rhinitis. **J Allergy Clin Immunol**, Apr. 2007. [Epub ahead of print].

KIM, K. et al. Desloratadine therapy for symptoms associated with perennial allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 96, n. 3, p. 460-465, Mar. 2006.

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

LAMB, C.E. et al. Economic impact of workplace productivity losses due to allergic rhinitis compared with select medical conditions in the United States from an employer perspective. **Curr Med Res Opin**, v. 22, n. 6, p. 1203-1210, Jun. 2006.

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

LEVENSON T.; GREENBERGER P.A. Immunologic effects of intranasal corticosteroids. **Allergy Asthma Proc**, v. 17, n. 3, p.157-159, May/Jun. 1996.

MARONE, G. Asthma: recent advances. **Immunol Today**, v. 19, n. 1, p. 5-9, Jan. 1998. Comment in: **Immunol Today**, v. 19, n. 9, p. 429, Sep. 1998.

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

MASUYAMA, K. et al. Nasal eosinophilia and IL-5 mRNA expression in seasonal allergic rhinitis induced by natural allergen exposure: effect of topical corticosteroids. **J Allergy Clin Immunol**, v. 102, n. 4, p.610-617, Oct. 1998. Pt 1.

MELTZER, E.O. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. **J Allergy Clin Immunol**, v. 108, p. S45-S53, Jul. 2001. Suppl. 1.

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

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

MITTAL, V. et al. Subjective symptom perceptual accuracy in asthmatic children and their parents in India. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 97, n. 4, p. 484-489, Oct. 2006.

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

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

OWNBY, D.R. Allergy testing: in vivo versus in vitro. **Pediatr Clin North Am**, Philadelphia, v.35, n.5, p. 995-1009, Oct. 1988.

PARAMESWARAN, K.; FANAT, A.; O'BYRNE, P.M. Effects of intranasal fluticasone and salmeterol on allergen-induced nasal responses. **Allergy**, v. 61, n. 6, p. 731-736, Jun. 2006. Comment in: **Allergy**, v. 61, n. 6, p. 653-655, Jun. 2006.

PETERS-GOLDEN, M.; HENDERSON, W.R. Jr. The role of leukotrienes in allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 94, n. 6, p. 609-618, Jun. 2005.

PITSIOS, C. et al. Efficacy and safety mometasone furoate vs nedocromil sodium as prophylactic treatment for moderate/severe seasonal allergic rhinitis. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 96, n. 5, p. 673-678. May 2006. Comment in: **Ann Allergy Asthma Immunol**, v. 96, n. 5, p. 638-639, May 2006.

PLATTS-MILLS T.A.; VAUGHAN J.W.; CARTER M.C.; WOODFOLK J.A: The role of intervention in established allergy: avoidance of indoor allergens in the treatment of chronic allergic disease. **J Allergy Clin Immunol**, v. 106, n. 5, p. 787-804, Nov. 2000.

PULLERITS T. et al. Comparison of a nasal glucocorticoid, antileukotriene, and a combination of antileukotriene and antihistamine in the treatment of seasonal allergic rhinitis.

J Allergy Clin Immunol, v. 109, n. 6, p. 949-955. Jun. 2002. Comment in: **J Allergy Clin Immunol**, v. 110, n. 6, p. 939, author reply 940, Dec. 2002.

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

RIBEIRO, J.D.; TORO, A.A.; BARACAT, E.C. Antileukotrienes in the treatment of asthma and allergic rhinitis. **J. Pediatr**, Rio de Janeiro, n. 82, p. S213-S221, Nov. 2006. Suppl. 5.

RIZZO, M.C.V.; SOLÉ, D. Corticosteróides inalados no tratamento da alergia respiratória: segurança versus eficácia. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, p. S198-S205, Nov. 2006. Supl 5.

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

ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE D. **Imunologia**. Tradução: Ida Cristina Gubert. 6. ed. São Paulo: Manole, 2006. 500 p.

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

SATER, A.; TEIXEIRA R. **Tocando em frente**. In: Almir Sater, Ao vivo. Rio de Janeiro: Sony BMG/ Columbia, 1992. 1 CD. Faixa 2 (3min23s).

SCHOENWETTER, W.F. et al. Economic impact and quality-of-life burden of allergic rhinitis. **Curr Med Res Opin**, v. 20. n. 3, p. 305-317. Mar. 2004.

SEGUNDO G.R.S. et al. Diversidade da exposição alérgica: Implicações na obtenção da eficácia do controle ambiental. *Rev Bras Otorrinolaringol* (In Press).

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

SKONER D.P. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. **J Allergy Clin Immunol**; v. 108, p. S2-S8. Jul. 2001. Suppl. 1.

SOLÉ, D.; WANDALSEN, G.F.; CAMELO-NUNES, I.C.; NASPITZ, C.K.; ISAAC – Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC) – Phase 3. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p. 341-346, Sep./Oct. 2006. Comment in: **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 82, n. 5, p. 319-321, Sep. Oct. 2006.

TERR, A.I. Mechanisms of hypersensitivity. In: STITES, D.P.; TERR, A.I.; PARSLow, T.G. **Medical Immunology**. 9. ed. Stamford: Appleton & Lange, 1997. 900 p. p.376-388.

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

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

VAN DER VELDEN, V.H. Glucocorticoids: mechanisms of action and anti-inflammatory potential in asthma. **Mediators Inflamm**, v. 7, n. 4, p. 229-237, 1998.

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

WOOLCOCK, A. J. The busben of asthma. **American concrete Institute Supplement**, Michigan, v. 1, p. 53-56, 2000.

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

ANEXO A



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

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA Nº 145/04

Registro CEP: 106/04

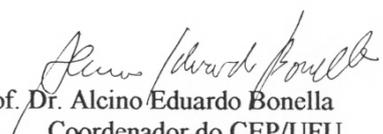
Projeto Pesquisa: *“Padrão da expressão de citocinas no sangue periférico e fluido nasal antes e após tratamento de crianças com rinite alérgica”.*

Pesquisador Responsável: Ernesto Akio Taketomi

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

Situação: Projeto Aprovado.

Uberlândia, 18 de junho de 2004.


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

Orientações ao pesquisador:

(Para parecer Aprovado ou Aprovado com Recomendações)

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

ANEXO B



Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica

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

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

TERMO DE CONSENTIMENTO PÓS-INFORMADO

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

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

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

Uberlândia, ____ de _____ de 200_ .

Assinatura do pai, mãe ou do responsável legal

Responsáveis pela pesquisa

Fabíola Alves Gomes, Dr. Ernesto Akio Taketomi

Av. Pará, 1720 Bloco 4C, Campus Umuarama Universidade Federal de Uberlândia Uberlândia, MG – Tel.: (034) 3218-2195

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

CEP 39.400-902 · Fone/Fax: (34) 3239 - 4334



ANEXO C

Universidade Federal de Uberlândia

Instituto de Ciências Biomédicas

Unidade de Pesquisa em Alergia e Imunologia Clínica

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

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

IDENTIFICAÇÃO:

NOME:

IDADE:

SEXO:

PROFISSÃO:

QUESTIONÁRIO

A- ASMA

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

SIM

NÃO

2) Quando foi a primeira vez?

<1 ano

1-5 anos

6-12 anos

> 12 anos

____anos

3) Quantas vezes por ano tem crise?

1-3

4-12

> 12

4) Nos últimos 12 meses quantas crises teve ?

nenhuma

1-3

4-12

> 12

5) Qual a pior época do ano ?

ano todo

verão

inverno

6) Qual o período do dia que mais aparece?

durante o dia à noite ambos

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

SIM NÃO

8) Tem crise quando toma aspirina ou AAS?

SIM NÃO

9) Tem crise quando corre ou faz exercício?

SIM NÃO

10) Quais os sintomas que tem durante a crise?

chiado no peito falta de ar tosse outros

11) Tem crise após contato com:

poeira da casa mofo cão gato

bebida gelada cheiro forte fumaça de cigarro

gripe ou resfriado frio calor

alimentos (qual?) _____

outros : _____

12) Você fuma ?

SIM Não (pular para item 15)

13) Quantos cigarros por dia ?

<10 10-20 >20

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

SIM NÃO

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

3) Desde que idade?

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

4) Quantas vezes no último ano?

1-3 4 - 12 >12

5) Em que época do ano ocorreu?

ano todo verão inverno

6) Qual o pior período do dia?

dia todo manhã noite

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

SIM NÃO

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

nenhuma poucas moderadamente muitas

9) Faz uso de medicação contínua?

NÃO SIM (quais)

C- DERMATITE

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

SIM NÃO

2) Desde que idade?

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

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

SIM

NÃO

4) A coceira prejudicou o seu sono?

SIM

NÃO

5) As lesões aparecem ou pioram com:

poeira perfume talco desinfetante giz

alimentos (quais)? _____

medicamentos (quais)? _____

outros : _____

nada

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

(SIM

(NÃO

D- INFECÇÕES

1) Já teve sinusite?

(SIM

(NÃO

2) Quantas vezes :

(1

(2 - 5

(5 - 12

((12

3) Tratou com antibiótico?

(SIM

(NÃO

4) Já teve otite ?

(SIM

(NÃO (pule para a questão 7)

5) Quantas vezes ?



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

Nome:

Número do Prontuário:

Sexo:

Data de Nascimento:

1ªSemana

Sintomas							
Obstrução nasal							
Prurido nasal							
Coriza							
Espirros							

2ªSemana

Sintomas							
Obstrução nasal							
Prurido nasal							
Coriza							
Espirros							

3ªSemana

Sintomas							
Obstrução nasal							
Prurido nasal							
Coriza							
Espirros							

4ªSemana

Sintomas							
Obstrução nasal							
Prurido nasal							
Coriza							
Espirros							

Orientações:

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

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

Nome:

Número do Prontuário:

Sexo:

Data de Nascimento:

Endereço:

Fone:

Raça:

Peso:

Altura:

Idade:

Data da Consulta e realização de teste cutâneo:

Data da Coleta de sangue:

Responsável:

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