

Rinite alérgica – Classificação, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento

Allergic rhinitis – Classification, pathophysiology, diagnosis and treatment

Data de receção / Received in: 19/8/2020

Data de aceitação / Accepted for publication in: 22/11/2020

Rev Port Imunoalergologia 2021; 29 (2): 95-106

Leonor Esteves Caldeira^{1,*} , Maria Inês T. Silva^{1,*} , Gonçalo Martins-dos-Santos² , Ana Margarida Pereira^{3,4,5} 

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria, Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte EPE, Lisboa

² Serviço de Imunoalergologia, Centro Hospitalar Universitário de Lisboa Central, Lisboa

³ CUF-Porto Instituto e Hospital, Porto

⁴ MEDCIDS – Departamento Medicina da Comunidade, Informação e Decisão em Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

⁵ CINTESIS – Center for Health Technology and Services Research, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

* Ambos os autores contribuíram de forma igual para a escrita deste trabalho

RESUMO

A rinite alérgica é uma patologia inflamatória da mucosa nasal, mediada por imunoglobulina E (IgE), que se manifesta por rinorreia mucosa, obstrução nasal, crises esternutatórias e/ou prurido nasal em relação com a exposição a aeroalergénios. A sua classificação depende da duração e gravidade dos sintomas que, quando não controlados, podem apresentar um grande impacto na qualidade de vida. Embora de diagnóstico essencialmente clínico, o recurso a testes cutâneos por picada e doseamento sérico de IgE específicas é importante na confirmação da etiologia e na caracterização dos alergénios envolvidos. O tratamento baseia-se em medidas de controlo ambiental, em terapêutica farmacológica e, em casos selecionados, no uso da imunoterapia com alergénios. Este artigo tem como objetivo reunir a atual evidência científica relativa à rinite alérgica, no que se refere à sua fisiopatologia, diagnóstico e adequada abordagem terapêutica, usando um caso clínico para contextualização do problema.

Palavras-chave: Hipersensibilidade imediata, imunoterapia com alergénios, medicina de precisão, rinite alérgica.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Publicado por Publicações Ciência & Vida. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

<http://doi.org/10.32932/rpia.2021.07.057>

ABSTRACT

Allergic rhinitis is an immunoglobulin E (IgE)-mediated inflammatory pathology of the nasal mucosa clinically characterized by mucous rhinorrhea, nasal congestion, sneezing and/or nasal itch. Its classification depends on the duration and severity of symptoms which, when not controlled, can have a major impact on quality of life. Although the diagnosis is mainly based on clinical features, the use of skin prick testing and allergen-specific serum IgE measurements are important to confirm the etiology and characterize the involved allergens. Treatment includes environmental control measures, pharmacological treatment and, in selected cases, allergen immunotherapy. The aim of this article is to gather current scientific evidence on allergic rhinitis, in what concerns its pathophysiology, diagnosis and appropriate management, using a clinical vignette as a starting point.

Keywords: Allergic rhinitis, immediate hypersensitivity, allergen immunotherapy, precision medicine.

© 2021 Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica. Published by Publicações Ciência & Vida. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Nesta série de artigos educacionais sobre rinite optamos pelo formato de iniciar com um caso clínico sumário ilustrando um problema clínico frequente. Posteriormente, é apresentada evidência relativa a essa patologia, focando diferentes aspetos que se consideram clinicamente relevantes, incluindo formas de abordagem. O artigo termina com as recomendações clínicas dos autores, tendo por base o caso clínico inicial.

CASO CLÍNICO

Homem, 23 anos, sem antecedentes pessoais relevantes. Referenciado à consulta de Imunoalergologia aos 18 anos por queixas de rinorreia anterior mucosa, obstrução nasal, crises esternutatórias, prurido nasal e ocular e hiperemia conjuntival. Referia agravamento da sintomatologia descrita na primavera e outono, apesar de ter queixas perenes e quase diárias, com interferência nas atividades do dia-a-dia e no sono. Após investigação etiológica estabeleceu-se o diagnóstico de rinoconjuntivite alérgica persistente, moderada-grave, com sensibilização a *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides fari-*

nae, pólen de gramíneas, de oliveira e de salsola. A espirometria com prova de broncodilatação não mostrou alterações funcionais respiratórias. Foi medicado com furoato de mometasona nasal 50 mcg/dose, 2 pulverizações em cada narina de manhã e à noite, bilastina oral 20 mg *id* e cetotifeno ocular 0,25 mg/ml, 1 gota em cada olho de manhã e à noite, apenas com resposta parcial. Não foi possível suspender a medicação em nenhuma altura do ano por recidiva da sintomatologia descrita.

REVISÃO TEÓRICA

Introdução

A rinite alérgica (RA) é uma doença com manifestação predominantemente nasal, determinada por um processo inflamatório mediado por imunoglobulina E (IgE) após a exposição da mucosa nasal a um ou mais alérgenos¹.

Trata-se de uma doença com crescente prevalência, estimando-se atualmente uma prevalência global de 10 a 40%, variando consoante a localização geográfica². Apesar da sua elevada prevalência, a RA é ainda uma doença subdiagnosticada^{3,4,5} e subtratada^{6,7}.

As principais manifestações clínicas da RA são: rinorreia mucosa, obstrução nasal, crises esternutatórias e prurido nasal. Estes sintomas são frequentemente considerados “normais” e conseqüentemente grande parte dos doentes não reconhecem os seus sintomas como doença e não procuram avaliação médica⁷; adicionalmente, os próprios médicos subestimam frequentemente a gravidade da RA⁸. No entanto, os sintomas nasais, quando presentes, podem ter grande impacto na qualidade de vida, com perturbação das atividades diárias, associada a fadiga e diminuição da energia, bem como a interferência no sono e redução da capacidade de concentração^{9,10,11}. Adicionalmente, a RA está associada a alteração da produtividade laboral e menor aproveitamento escolar^{12,13,14}, sendo responsável por custos elevados, especialmente indiretos (por absentismo ou presenteísmo)^{15,16,17}.

Classificação

A RA pode ser classificada como sazonal ou perene segundo as características temporais da doença e a exposição ao alérgeno¹. Contudo, esta classificação não é globalmente aplicável e, conseqüentemente, o grupo de trabalho internacional *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) reformulou as diretrizes da rinite alérgica tendo por base a duração (intermitente, persistente) e gravidade (ligeira, moderada-grave) dos sintomas¹ (Figura 1).

Ambas as abordagens são úteis e não mutuamente exclusivas. A classificação definida pelo ARIA é a mais aceite atualmente e é particularmente útil em países onde a polinose ocorre durante todo o ano, sem estação definida ou muito prolongada. A subdivisão sazonal/perene pode ser mais relevante em países onde há exposições sazonais claras a alérgenos¹⁸.

Fisiopatologia

A fisiopatologia da RA é complexa, compreendendo uma resposta alérgica de fase precoce e tardia^{19,20}. O processo é desencadeado pela exposição a alérgenos como pólenes, ácaros, epitélio de animais, entre outros, que são reconhecidos por recetores de IgE específicos existentes na superfície de mastócitos e basófilos de indivíduos pré-sensibilizados. Esta fase tem início minutos após a exposição ao alérgeno, dura cerca de 2 a 3 horas e é predominantemente caracterizada pela desgranulação de mastócitos²¹. Os mastócitos são abundantes no compartimento epitelial da mucosa nasal de indivíduos sensibilizados, os quais podem ser facilmente ativados após a reexposição aos alérgenos implicados²¹. Após interação do alérgeno específico com a IgE ligada à superfície dos mastócitos ocorre a sua desgranulação e a conseqüente libertação de mediadores pró-inflamatórios, sendo a histamina o principal destes mediadores. A histamina e os outros mediadores, como os leucotrienos e as prosta-

Duração dos sintomas	
Intermitente	Persistente
sintomas < 4 dias/semana ou < 4 semanas	sintomas ≥ 4 dias/semana e ≥ 4 semanas
Gravidade dos sintomas	
Ligeiras (todos presentes)	Moderada-grave (pelo menos 1 presente)
<ul style="list-style-type: none"> – sem interferência no sono – sem interferência nas atividades diárias, desportivas ou de lazer – sem interferências nas atividades da escola ou trabalho – sem sintomas incomodativos 	<ul style="list-style-type: none"> – perturbação do sono – perturbação nas atividades diárias, desportivas ou de lazer – dificuldades nas atividades da escola e/ou trabalho – sintomas incomodativos

Figura 1. Classificação da rinite alérgica (Adaptado de ARIA¹).

glandinas, atuam nos vasos sanguíneos, terminações nervosas sensoriais e glândulas mucosas causando congestão nasal, prurido e rinorreia^{21,22}.

A fase tardia inicia-se cerca de 4 a 8 horas após exposição a um alérgeno relevante²¹. É de natureza predominantemente inflamatória e definida pelo recrutamento celular de basófilos, neutrófilos, linfócitos Th2, monócitos e eosinófilos e pela libertação de múltiplos mediadores, incluindo citocinas, prostaglandinas e leucotrienos, que perpetuam a resposta inflamatória. Esta fase está associada ao *remodeling* e aumento do edema dos tecidos, o que leva ao desenvolvimento e manutenção da congestão nasal, um dos sintomas da RA que provoca maior incómodo²³. Considera-se que estas alterações de fase tardia contribuem ainda para a hiperreatividade brônquica²¹.

Manifestações clínicas

A história clínica é fundamental para o diagnóstico preciso da doença, para avaliação da sua gravidade e da resposta à terapêutica¹. Os sintomas clássicos da rinite alérgica são prurido nasal, estertores, rinorreia aquosa e congestão nasal. Frequentemente está também associada a sintomas oculares (prurido ocular e epífora), rinorreia posterior, tosse crónica não produtiva e fadiga²⁴⁻²⁶.

Diagnóstico

O diagnóstico da RA baseia-se numa história clínica detalhada, exame objetivo e exames complementares de

diagnóstico (Quadro I), nomeadamente testes cutâneos por picada (TCP) e/ou doseamento sérico de IgE específicas (sIgE)^{20,24,27}. Quando dois ou mais sintomas, entre rinorreia aquosa, obstrução nasal, estertores e/ou prurido nasal, persistem mais de uma hora na maioria dos dias, e que pioram com exposição a alérgenos identificados, perenes ou sazonais, é mais provável a presença de RA²⁰.

Na realização do exame objetivo a primeira abordagem é a realização de uma rinoscopia anterior, que é uma técnica simples, facilmente executada, sem necessidade de equipamentos dispendiosos e que permite a visualização do terço anterior da cavidade nasal e também identificar complicações ou outras condições nasais (pólipos nasais, desvio septal). Embora não estejam definidos sinais específicos na rinoscopia, na RA a mucosa encontra-se frequentemente alterada, com uma tonalidade azulada/pálida, podendo também apresentar-se edemaciada e hiperemiada nos estados inflamatórios de agudização²⁸. A desvantagem da rinoscopia anterior é o facto de não permitir visualizar toda a cavidade nasal, nomeadamente o meato médio, para onde drenam os seios maxilar, frontal e etmoidal anterior, que tão comumente estão envolvidos na RA. Tal facto pode ser ultrapassado através da realização de uma endoscopia nasal, que permite distinguir de forma mais clara entre patologia estrutural ou da mucosa, ficando no entanto reservada para os doentes que não respondem

Quadro I. Resumo dos métodos de diagnóstico na rinite alérgica^{1,30}

Métodos standard	Métodos adicionais	Métodos de investigação
<ul style="list-style-type: none"> • História clínica • Exame objetivo • Testes cutâneos por picada • Medição sérica de sIgE 	<ul style="list-style-type: none"> • Medição de NO nasal • Rinomanometria • Rinometria acústica • Provocação nasal • Provocação conjuntival 	<ul style="list-style-type: none"> • Genómica • Transcriptómica • Microbioma, viroma • Epigenética • Proteómica • Lipidómica • Metabolómica • Cultura celular • Biologia molecular

sIgE – Imunoglobulina E específica; NO – óxido nítrico

ao tratamento inicial ou que não apresentam alterações na rinoscopia. É também necessário fazer observação da orofaringe para excluir presença de rinorreia posterior. A auscultação pulmonar é importante para avaliar eventual envolvimento brônquico^{1,27}.

Relativamente aos meios complementares de diagnóstico, são frequentemente utilizados os TCP com extratos comerciais de aeroalergénios; a medição dos níveis séricos de sIgE e/ou as IgE moleculares (mIgE) são especialmente úteis em caso de dúvida diagnóstica – por exemplo, quando o resultado dos TCP é discrepante com a sintomatologia apresentada pelo doente ou quando há polissensibilização (como o doente deste caso). A avaliação do perfil de sensibilização molecular é relevante para um diagnóstico mais preciso e pode ser fundamental na seleção da constituição da imunoterapia com alergénios, a administrar nos doentes com indicação para esse tratamento²⁹. De facto, o diagnóstico molecular vem minimizar alguns dos problemas associados ao uso dos extratos alergénicos tradicionais. Estes extratos são compostos sobretudo pelas proteínas dos alergénios (*major* e *minor*), podendo também conter outras pequenas moléculas, como glicoproteínas e polissacarídeos³⁰. No entanto, a sua standardização é difícil e a sua composição pode ser muito diferente de acordo com o laboratório em que são produzidos, com alguns componentes alergénicos pouco representados ou ausentes em alguns dos extratos²⁹. Esta variabilidade dos extratos pode levar a diferenças significativas nos resultados (positivo vs negativo) e influenciar o diagnóstico^{29,31}. O uso de alergénios moleculares, para além de ultrapassar essa incerteza associada à composição dos extratos tradicionais, permite uma melhor avaliação do perfil de sensibilização, distinguindo sensibilizações primárias (específicas de espécie) de reatividade cruzada entre múltiplos alergénios³¹. Esta distinção é particularmente relevante na seleção da composição para imunoterapia com alergénios, especialmente em doentes polissensibilizados^{31,32}. No entanto, ainda não estão identificados nem disponíveis para diagnóstico todos os

alergénios moleculares potencialmente relevantes e faltam recomendações mais detalhadas sobre a forma como devem ser valorizados na prática clínica, o que limita, atualmente, uma implementação ainda mais alargada. A positividade dos TCP ou sIgE/mIgE reflete a existência de sensibilização a determinado alergénio. A sensibilização constitui a fase em que, após contacto com alergénios, e apenas em indivíduos com predisposição para tal, são produzidos anticorpos específicos da subclasse IgE para determinado alergénio. No entanto, a existência de sensibilização nem sempre se traduz na ocorrência de uma resposta alérgica associada à exposição aos alergénios identificados³³. De facto, apesar de a presença de sensibilização alérgica ser um fator de risco para o aparecimento de sintomas de rinite, muitos indivíduos sensibilizados a um ou mais alergénios não desenvolvem sintomas de alergia associados a esses alergénios específicos^{34,35}. Por outro lado, a negatividade dos TCP ou sIgE/mIgE também não exclui sensibilização (nomeadamente local) a determinado alergénio. Assim, o diagnóstico deve ser feito através da correlação entre a história clínica, o exame objetivo, os testes cutâneos/sIgE^{28,30} e, eventualmente, complementado com outros exames de diagnóstico.

Outros testes que podem, também, ser realizados para melhor caracterização do diagnóstico, embora geralmente menos disponíveis, sobretudo devido ao equipamento e/ou ao tempo de execução necessários, incluem^{28,30,36}:

- **Medição de óxido nítrico nasal (nNO)** – O óxido nítrico é produzido continuamente nos seios perinasais. Na RA pode estar aumentado na presença de inflamação, ou diminuído se houver obstrução dos seios perinasais por edema ou secreções que impeçam a drenagem. Por este motivo não é o método ideal, podendo eventualmente ter maior valor diagnóstico com medições seriadas para avaliação da resposta de provas de provocação nasal ou noutras patologias nasais, sobretudo ciliares.

- **Rinomanometria / rinometria acústica** – Permitem a avaliação da permeabilidade nasal, com medição de fluxo e pressão nasais (rinomanometria), ou das dimensões da cavidade nasal (rinometria acústica).
- **Testes de provocação nasal** – A provocação nasal direta com os alérgenos/estímulos identificados na história clínica é sobretudo útil para a melhor caracterização de doentes polissensibilizados, na rinite ocupacional e alérgica local e na identificação dos alérgenos mais relevantes para imunoterapia específica, com possível identificação e medição no fluido nasal dos mediadores químicos e celulares envolvidos, embora seja algo ainda em fase de investigação.
- **Testes de provocação conjuntival** – No caso de estar associada sintomatologia compatível com rinoconjuntivite.

A importância do adequado diagnóstico da RA está igualmente relacionada com o processo inflamatório comum que afeta as vias respiratórias superiores e inferiores, provavelmente evolutivo, sendo sustentado e amplificado por mecanismos interligados^{37,38}. De facto, a rinite alérgica associa-se a diversas comorbilidades (Quadro 2) que provocam um aumento da morbidade subjacente, salientando-se, pela sua prevalência e relevância clínica, a asma brônquica¹. O possível diagnóstico concomitante de asma brônquica deverá ser avaliado

Quadro 2. Comorbilidades associadas à rinite alérgica (Adaptado de ARIA¹)

- Asma brônquica
- Conjuntivite
- Rinossinusite
- Polipose nasal
- Hipertrofia dos adenoides
- Disfunção da trompa de Eustáquio
- Apneia do sono
- Tosse crónica
- Laringite
- Refluxo gastroesofágico

através da realização de provas funcionais respiratórias sempre que exista suspeita de envolvimento brônquico¹.

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial inclui alterações estruturais/funcionais (sobretudo na presença de obstrução unilateral e/ou síndrome de apneia do sono), doenças sistémicas (sobretudo na presença de infeções respiratórias de repetição ou de outros achados ao exame objetivo/avaliação analítica sugestivos de patologia sistémica)³⁰ e outros fenótipos de rinite³⁹.

O Quadro 3 sumariza as principais patologias que fazem diagnóstico diferencial com a rinite alérgica. De entre os diagnósticos diferenciais, importa referir, pela proximidade em termos de mecanismos imunológicos e de tratamento, a rinite alérgica local, que é caracterizada

Quadro 3. Diagnóstico diferencial da rinite alérgica. (Adaptado Papadopoulos NG et al²³.)

Alterações estruturais/funcionais	Doença sistémica	Outros fenótipos de rinite
Desvio do septo nasal Hipertrofia dos cornetos nasais Neoplasia da nasofaringe Hipertrofia dos adenoides Apneia do sono Refluxo gastroesofágico Pólipos nasais Atresia das coanas Corpo estranho Patologia da válvula nasal	Discinesia ciliar primária Fibrose cística Síndrome de Churg-Strauss Granulomatose de Wegener Sarcoidose Amiloidose	Rinite alérgica local Rinossinusite crónica Rinite infecciosa Rinite não alérgica Rinite mista

por uma resposta alérgica localizada à mucosa nasal em doentes com TCP e sIgE/mlgE negativos. O seu diagnóstico implica a identificação de sensibilização local a nível nasal e é feito através de provas de provocação nasal positivas e/ou a deteção de sIgE nasal³⁰. Está descrita a possibilidade de coexistência, no mesmo doente, de RA e da rinite alérgica local (*dual allergic rhinitis*), não devendo a confirmação do diagnóstico de RA excluir automaticamente a possibilidade de existência de sensibilização apenas local a outros alérgenos⁴⁰.

Tratamento

O objetivo primário do tratamento da RA é restaurar a função da via aérea superior, de forma a melhorar a qualidade de vida do doente, nomeadamente no que concerne à sua vida social, sono, olfato e paladar^{20,24,30}. Adicionalmente, o controlo atempado da RA poderá permitir evitar a progressão da doença alérgica e a associação a outras patologias^{41,42}.

Embora pouca evidência científica o comprove, a evicção dos alérgenos envolvidos pode auxiliar no controlo dos sintomas. No entanto, pode ser uma medida de implementação bastante difícil ou praticamente impossível, por exemplo, no caso dos pólenes na época polínica ou no caso dos ácaros do pó doméstico e epitélio de animais, dado serem alérgenos ubiqüitários e perenes^{1,20,30}.

Relativamente ao tratamento farmacológico, existem vários grupos terapêuticos disponíveis que poderão ser selecionados de acordo com o tipo de sintomas predominantes, com a gravidade das queixas e com a preferência do doente (Quadro 4)⁴³. Não está contraíndicada a utilização de vários grupos terapêuticos em conjunto numa rinite alérgica moderada-grave mal controlada^{20,21,27,30}.

Assim:

– **Anti-histamínicos HI orais:** são eficazes no tratamento da rinorreia, estertutos, prurido nasal e ocular. Os anti-histamínicos de segunda geração

Quadro 4. Tratamento da rinite alérgica (Adaptado de SPAIC⁴³)

	Estertutos	Rinorreia	Obstrução nasal	Prurido nasal	Sintomas oculares
Anti-histamínicos HI					
Orais	+++	+++	0/+	+++	++
Intranasais	++	+++	+	++	0
Intraoculares	0	0	0	0	+++
Glucocorticoides intranasais	+++	+++	++	++	+
Cromonas					
Intranasais	+	+	+	+	0
Intraoculares	0	0	0	0	++
Descongestionantes					
Intranasais	0	0	++	0	0
Orais	0	0	+	0	0
Anticolinérgicos intranasais	0	+++	0	0	0
Antileucotrienos orais	+	++	++	?	++

Eficácia: 0 – nula; + – ligeira; ++ – moderada; +++ – elevada; ? – desconhecida

- estão recomendados e devem ser usados em detrimento dos de primeira geração, uma vez que têm a vantagem de menor passagem através da barreira hematoencefálica e, conseqüentemente, menos efeitos secundários (como a sedação)^{28, 44}.
- **Anti-histamínicos HI tópicos nasais:** Está comprovado que reduzem a rinorreia e o prurido nasal, podendo ser utilizados nos doentes que não respondem aos anti-histamínicos HI orais. Está também descrita a utilização benéfica e sinérgica da associação de anti-histamínico HI intranasal com glucocorticoide intranasal no tratamento de doentes com rinite moderada-grave^{1,45,46}. De facto, a eficácia e maior rapidez de ação desta associação (vs glucocorticoide intranasal isolado) foi demonstrada em diversos ensaios clínicos randomizados e controlados com placebo, sendo ela atualmente recomendada nas *guidelines* ARIA como terapêutica de primeira linha na rinite alérgica moderada-grave^{45,47,48}. Uma associação de anti-histamínico HI com glucocorticoide intranasal em dispositivo único ficou disponível em Portugal muito recentemente.
 - **Glucocorticoides tópicos nasais:** São considerados a base do tratamento da RA, sobretudo pela sua ação anti-inflamatória, permitindo o controlo dos quatro principais sintomas da RA: estertores, prurido, rinorreia e obstrução nasal, com efeito sinérgico se associados ao anti-histamínico HI oral⁴⁹ ou nasal^{45,47,50}. Estão recomendados nas orientações do ARIA como tratamento de eleição da RA, quer nos adultos, quer nas crianças. Não têm absorção sistémica significativa, pelo que apresentam poucos efeitos secundários, sendo os mais frequentes a nível local: epistaxes, cefaleia, faringite, disgeusia^{27,30}.
 - **Anticolinérgicos tópicos nasais:** São eficazes no controlo da rinorreia. No entanto, esse é o único sintoma com significativa redução, pelo que estão indicados apenas como tratamento adjuvante quando não é possível o controlo da rinorreia com anti-histamínicos HI e/ou glucocorticoides tópicos nasais³⁰.
 - **Antagonistas dos leucotrienos:** Os leucotrienos são potentes mediadores na asma brônquica e contribuem também para as reações inflamatórias agudas e tardias que ocorrem na RA. Desta forma, os sintomas da RA podem ser amenizados através do uso de fármacos com efeito inibidor dos leucotrienos. Atualmente, apenas os antagonistas do recetor CysLTI são recomendados como terapêutica complementar da RA, sendo o montelucaste o mais bem estudado, sobretudo na rinite persistente moderada-grave^{1,30}. O seu possível efeito sinérgico com os anti-histamínicos e/ou glucocorticoides tópicos nasais é, ainda, controverso⁵¹.
 - **Cromonas:** Funcionam como estabilizadores tópicos dos mastócitos, sendo mais eficazes no controlo dos sintomas oculares do que dos nasais. Tendo em consideração a eficácia inferior relativamente aos anti-histamínicos e glucocorticoides tópicos nasais, bem como a posologia tetradiária, as cromonas são raramente utilizadas como tratamento de manutenção da RA³⁰.
 - **Imunoterapia específica com alergénios:** É a única opção terapêutica que modifica o mecanismo imunológico subjacente à RA, induzindo a dessensibilização e produzindo um estado de anergia para os alergénios agressores. Está indicada no tratamento da RA moderada-grave e geralmente é recomendada apenas a partir dos 5 anos de idade, devendo ser administrada com extratos alergénicos padronizados. Vários estudos demonstraram a persistência do efeito da imunoterapia com alergénios nos sintomas nasais e oculares mesmo após a descontinuação do tratamento, tendo vantagens farmacoeconómicas relativamente às outras formas de tratamento da RA^{1,30}. Poderá ter ainda um papel protetor no desenvolvimento de asma brônquica e de novas sensibilizações³⁰.
 - **Anticorpo anti-IgE:** O omalizumab é um anticorpo monoclonal humanizado recombinante anti-

-IgE, que interfere na ligação da IgE aos mastócitos, basófilos e eosinófilos. Uma revisão sistemática com meta-análise publicada recentemente mostrou que o omalizumab melhora os sintomas nasais e oculares, reduz o uso de medicação de alívio e melhora a qualidade de vida de doentes com rinite alérgica não controlada⁵². É de referir também que alguns estudos têm mostrado vantagens na sua utilização como pré e cotratamento no início de imunoterapia com alérgenos, com aumento da sua eficácia e segurança, podendo ser uma alternativa terapêutica, especialmente em doentes excepcionalmente reativos à imunoterapia⁵³⁻⁵⁵. Considerando os custos elevados do omalizumab, quando comparado com outros medicamentos disponíveis para o tratamento da rinite alérgica, esta estratégia, combinando um tratamento não modificador da evolução da doença (como é o omalizumab) com um tratamento que modifica o mecanismo imunológico subjacente à doença alérgica (como é a imunoterapia com alérgenos), aplicada a doentes selecionados, poderia melhorar a relação custo-benefício da sua utilização nesta patologia⁵². No entanto, não existem atualmente estudos que demonstrem o custo-eficácia da utilização do omalizumab em doentes com rinite alérgica, incluindo como adjuvante no início de imunoterapia com alérgenos.

- **Descongestionantes nasais:** Têm grande eficácia no controlo da congestão nasal, mas pelos seus efeitos secundários, nomeadamente o efeito *rebound* e a associação com o desenvolvimento de rinite medicamentosa, devem ser utilizados por um período máximo de 3 a 5 dias³⁰.
- **Glucocorticoides orais:** Podem ser utilizados por períodos curtos, estando indicados em fase de agudização quando as outras opções terapêuticas não obtiveram controlo sintomático. O seu uso deve ser parcimonioso, sobretudo pelos seus efeitos secundários³⁰.

- **Lavagens nasais com solução salina:** A lavagem nasal é uma terapêutica não farmacológica complementar que permite alívio instantâneo e momentâneo dos sintomas de RA, sobretudo a obstrução e o prurido nasais³⁰.
- **Anti-histamínicos tópicos oculares:** Podem ser úteis nas situações em que há conjuntivite alérgica associada³⁰.

CONCLUSÕES E RECOMENDAÇÕES

O doente descrito na vinheta clínica apresenta um quadro clínico compatível com rinoconjuntivite alérgica moderada-grave, persistente, polissensibilizado a ácaros do pó doméstico e pólenes. A resposta ao tratamento com glucocorticoide tópico nasal e anti-histamínico HI oral e tópico ocular foi apenas parcial, pelo que se ponderou iniciar imunoterapia específica. Realizou teste molecular ImmunoCAP ISAC®-ThermoFisher Scientific, Sweden, com positividade para os componentes moleculares de: 1) pólen de gramíneas – nCyn dI (1,8 ISU-E), rPhl pI (8,5 ISU-E), rPhl pII (4,2 ISU-E); 2) pólen de ervas – nSal kI (12 ISU-E); e 3) ácaros do pó doméstico – nDer fI (3,5 ISU-E), rDer f2 (4,9 ISU-E), nDer pI (7,4 ISU-E) e rDer p2 (8,6 ISU-E). Tendo em conta o perfil de sensibilização obtido e o agravamento dos sintomas na primavera e outono, o doente iniciou imunoterapia específica subcutânea, em pauta *rush*, com polimerizado de 50% *Dermatophagoides pteronyssinus* e 50% gramíneas (Clustoid, Roxall®). Cerca de dois anos depois, o doente refere redução gradual dos sintomas, necessitando de medicação apenas por períodos durante a primavera. A rinite alérgica é muito prevalente, mas frequentemente subdiagnosticada e subtratada, apesar do forte impacto que tem na qualidade de vida, capacidade de trabalho e rendimento escolar. Este caso clínico reflete a importância da aplicação de uma medicina de precisão nos doentes com rinite alérgica através do diagnóstico e posterior tratamento personalizados.

Conflito de interesses

Os autores declaram que não existem conflitos de interesses.

ORCID:

Leonor Esteves Caldeira  0000-0003-2347-4658

Maria Inês T. Silva  0000-0002-8041-1306

Gonçalo Martins-dos-Santos  0000-0002-5726-5486

Ana Margarida Pereira  0000-0002-5468-0932

Contactos:

Leonor Esteves Caldeira

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035, Lisboa

Email: leonorfsecaldeira@gmail.com

Maria Inês T. Silva

Serviço de Imunoalergologia, Hospital Santa Maria
Avenida Professor Egas Moniz
1649-035, Lisboa

Email: inescerca92@gmail.com

REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008*: ARIA: 2008 Update. *Allergy* 2008;63(68):8-160.
2. Katelaris CH, Lee BW, Potter PC, Maspero JF, Cingi C, Lopatin A, et al. Prevalence and diversity of allergic rhinitis in regions of the world beyond Europe and North America. *Clin Exp Allergy* 2012;42(2):186-207.
3. Morais-Almeida M, Pite H, Pereira AM, Todo-Bom A, Nunes C, Bousquet J, et al. Prevalence and classification of rhinitis in the elderly: a nationwide survey in Portugal. *Allergy* 2013;68: 1150-7.
4. Bauchau V, Durham SR. Prevalence and rate of diagnosis of allergic rhinitis in Europe. *Eur Respir J* 2004;24: 758-64.
5. Morais-Almeida M, Santos N, Pereira AM, Branco-Ferreira M, Nunes C, Bousquet J, et al. Prevalence and classification of rhinitis in preschool children in Portugal: a nationwide study. *Allergy* 2013;68: 1278-88.
6. Gani F, Lombardi C, Barrocu L, Landi M, Ridolo E, Bugiani M, et al. The control of allergic rhinitis in real life: a multicenter cross-sectional Italian study. *Clin Mol Allergy* 2018;16: 4.
7. Nolte H, Nepper-Christensen S, Backer V. Unawareness and undertreatment of asthma and allergic rhinitis in a general population. *Respir Med* 2006;100: 354-62.
8. Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy* 2007;62 Suppl 85:17-25.
9. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94: 182-8.
10. Meltzer EO, Nathan RA, Seiner JC, Storms W. Quality of life and rhinitic symptoms: Results of a nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: S815-S819.
11. Meltzer EO. Quality of life in adults and children with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108: S45-53.
12. Roger A, Arcalá Campillo E, Torres MC, Millan C, Jáuregui I, Mohedano E, et al. Reduced work/academic performance and quality of life in patients with allergic rhinitis and impact of allergen immunotherapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2016;12:40.
13. Bédard A, Antó JM, Fonseca JA, Arnavielhe S, Bachert C, Bedbrook A, et al. Correlation between work impairment, scores of rhinitis severity and asthma using the MASK-air® App. *Allergy* 2020;75:1672-88.
14. Bousquet J, Bewick M, Arnavielhe S, Mathieu-Dupas E, Murray R, Bedbrook A, et al. Work productivity in rhinitis using cell phones: The MASK pilot study. *Allergy* 2017;72(10):1475-84.
15. Vandenplas O, Vinnikov D, Blanc PD, Agache I, Bachert C, Bewick M, et al. Impact of rhinitis on work productivity: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(4):1274-86.e9.
16. Avdeeva KS, Reitsma S, Fokkens WJ. Direct and indirect costs of allergic and non-allergic rhinitis in the Netherlands. *Allergy* 2020.
17. Colás C, Brosa M, Antón E, Montoro J, Navarro A, Dordal MT, et al. Estimate of the total costs of allergic rhinitis in specialized care based on real-world data: the FERIN Study. *Allergy* 2017;72: 959-66.
18. Eifan AO, Durham SR. Pathogenesis of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 2016;46(9):1139-1151.
19. Sin B, Togias A. Pathophysiology of allergic and nonallergic rhinitis. *Proceedings of the American Thoracic Society* 2011;8(1):106-14.
20. Min Y-G. The pathophysiology, diagnosis and treatment of allergic rhinitis. *Allergy Asthma Immunol Res* 2010;2(2):65-76. doi:10.4168/air.2010.2.2.65
21. Bjermer L, Westman M, Holmström M, Wickman MC. The complex pathophysiology of allergic rhinitis: scientific rationale for the development of an alternative treatment option. *Allergy Asthma Clin Immunol* 2019;15(24):24.
22. Hansen I, Klimek L, Mösges R, Hörmann K. Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4(3):159-63.
23. Papadopoulos NG, Bernstein JA, Demoly P, Dykewicz M, Fokkens W, Hellings PW et al. Phenotypes and endotypes of rhinitis and their impact on management: a PRACTALL report. *Allergy* 2015;70(5):474-494.
24. Wallace DV, Dykewicz MS, Bernstein DI, Blessing-Moore J, Cox L, Khan DA, et al. The diagnosis and management of rhinitis: An updated practice parameter. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122(2):S1-S84.

25. Ng MLS, Warlow RS, Chrishanthan N, Ellis C, Walls R. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (I). *Clin Exp Allergy* 2000;30:1314-31.
26. Ng MLS, Warlow RS, Chrishanthan N, Ellis C, Walls RS. Preliminary criteria for the definition of allergic rhinitis: a systematic evaluation of clinical parameters in a disease cohort (II). *Clin Exp Allergy* 2000;30:1417-22.
27. Brożek JL, Bousquet J, Agache I, Agarwal A, Bachert C, Bosnic-Anticevich S, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines – 2016 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140(4):950-8.
28. Simons FER. HI Antihistamines: Current status and future directions. *World Allergy Organ J* 2008;145-55.
29. Matricardi PM, Dramburg S, Potapova E, Skevaki C, Renz H. Molecular diagnosis for allergen immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(3):831-43.
30. Akdis CA, Hellings PW, Agache I. Global atlas of allergic rhinitis and chronic rhinosinusitis; European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI), 2015; 150-164; 187-207; 222-5.
31. Brunetto B, Tinghino R, Braschi MC, Antonicelli L, Pini C, Iacovacci P. Characterization and comparison of commercially available mite extracts for in vivo diagnosis. *Allergy* 2010; 65: 184-90.
32. Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S et al. EAACI molecular allergology user's guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016; 27(suppl 23):1-250.
33. Ansotegui IJ, Melioli G, Canonica GW, Caraballo L, Villa E, Ebisawa M et al. IgE allergy diagnostics and other relevant tests in allergy, a World Allergy Organization position paper. *World Allergy Organ J* 2020;13:100080.
34. Settignano RJ, Hagy GW, Settignano GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15(1):21-5.
35. Droste JH, Kerhof M, de Monchy JG, Schouten JP, Rijcken B. Association of skin test reactivity, specific IgE, total IgE, and eosinophils with nasal symptoms in a community-based population study. The Dutch ECRHS Group. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97(4):922-32.
36. Skoner DP. Allergic rhinitis: Definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(1):S2-S8.
37. Compalati E, Ridolo E, Passalacqua G, Braido F, Villa E, Canonica GW. The link between allergic rhinitis and asthma: the united airways disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2010;6(3):413-23.
38. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, Neukirch C, Heinrich J, Sunyer J, et al. Rhinitis and onset of asthma: a longitudinal population-based study. *Lancet* 2008; 372: 1049-57.
39. Wheatley L, Togias A. Allergic rhinitis. *N Engl J Med*. 2015;29;372(5):456-63. doi:10.1056/NEJMcp1412282
40. Eguiluz-Gracia I, Fernandez-Santamaria R, Testera-Montes A, Ariza A, Campo P, Prieto A et al. Coexistence of nasal reactivity to allergens with and without IgE sensitization in patients with allergic rhinitis. *Allergy* 2020;75:1689-98.
41. Lin J, Gao J, Lai K, Zhou X, He B, Zhou J et al. The characteristic of asthma control among nasal diseases population: Results from a cross-sectional study. *Plos One* 13(2):e0191543.
42. Oka A, Hirano T, Yamaji Y, Ito K, Oishi K, Edakuni N et al. Determinants of incomplete asthma control in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2017;5(1):160-4.
43. Pereira AM, Gonçalves C, Ferreira J, Costa RP. Folheto Rinite, SPAIC, https://www.spaic.pt/client_files/files/Folheto%20Rinite.pdf, consultado a 27/01/2020.
44. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): Achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol* 2012;130(5):1049-62.
45. Bousquet J, Schünemann H, Togias A, Bachert C, Erhola M, Hellings PW, et al. Next-generation allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) guidelines for allergic rhinitis based on Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) and real-world evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2020;145(1):70-80.
46. Ratner P, Hampel F, Van Bavel J, Amar NJ, Daftary P, Wheeler W, et al. Combination therapy with azelastine hydrochloride nasal spray and fluticasone propionate nasal spray in the treatment of patients with seasonal allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(1):74-81
47. Carr W, Bernstein J, Lieberman P, Meltzer E, Bachert C, Price D, et al. A novel intranasal therapy of azelastine with fluticasone for the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129(5):1282-9.
48. Meltzer E, Ratner P, Bachert C, Carr W, Berger W, Canonica GW et al. Clinically relevant effect of a new intranasal therapy (MP29-02) in allergic rhinitis assessed by responder analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2013;161(4):369-77.
49. Bousquet J, Hellings PW, Aberer W, Agache I, Akdis CA, Akdis M, et al. Next-generation ARIA care pathways for rhinitis and asthma: a model for multimorbid chronic diseases. *Clin Transl Allergy* 2019;9(44).
50. Haahr PA, Jacobsen C, Christensen ME. MP-AzeFlu provides rapid and effective allergic rhinitis control: results of a non-interventional study in Denmark. *Int Forum Allergy Rhinol* 2019;00:1-8.
51. Lavorini F, Matucci A, Rossi O, Pistolesi M. Concomitant bilastine and montelukast as additive therapy for seasonal allergic rhinoconjunctivitis and mild to moderate asthma. The SKY study. *Allergy* 2020;75(3):675-7. doi: 10.1111/all.14007
52. Yu C, Wang K, Cui X, Lu L, Dong J, Wang M et al. Clinical efficacy and safety of omalizumab in the treatment of allergic rhinitis: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical

- trials. *Am J Rhinol Allergy* 2020;34(2):196-208. doi: 10.1177/1945892419884774
53. Casale TB, Busse WW, Kline JN, Ballas ZK, Moss MH, Townley RG *et al.* Omalizumab pretreatment decreases acute reactions after rush immunotherapy for ragweed-induced seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117(1):134-40.
54. Kamin W, Kopp MV, Erdnuess F, Schauer U, Zielen S, Wahn U. Safety of anti-IgE treatment with omalizumab in children with seasonal allergic rhinitis undergoing specific immunotherapy simultaneously. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21(1 Pt 2):e160-5.
55. Kopp MV, Hamelmann E, Zielen S, Kamin W, Bergmann KC, Sieder C *et al.* Combination of omalizumab and specific immunotherapy is superior to immunotherapy in patients with seasonal allergic rhinoconjunctivitis and co-morbid seasonal allergic asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;39(2):271-9.