

PARTE 5: ALERGIA RESPIRATÓRIA
CAPÍTULO 10: RINOSSINUSITES ALÉRGICAS

Dennis Alexander Burns

Raquel Pitchon dos Reis

Rinossinusites Alérgicas

I.Introdução

II.Fisiopatologia

Resposta alérgica imediata

Resposta alérgica tardia

III.Epidemiologia e história natural

IV.Classificação

V.Quadro clínico

Co-morbidades

VI.Diagnóstico

VII.Tratamento

Medidas gerais

Farmacoterapia

VIII.Conclusões

Rinossinusites Alérgicas

I. Introdução

A rinite é a mais comum das doenças crônicas na infância. É definida como a inflamação da mucosa nasal, que cursa com grande desconforto. Como freqüentemente a criança tem dificuldade em verbalizar seus sintomas, estima-se que a rinossinusite alérgica (RA) seja subdiagnosticada e, conseqüentemente, subtratada. A RA não tratada implica em sintomas incômodos, complicações deletérias e afeta o bem estar físico e social, a qualidade de vida, atividades escolares e aprendizagem. Associa-se, também, à co-morbidades, como asma, sinusite e otite. É importante que o pediatra conheça bem e esteja atento aos sinais clássicos da RA, o que possibilitará o diagnóstico precoce e tratamento adequado.

II. Fisiopatologia

Aeroalérgenos como ácaros, fungos, baratas, epitélios de animais, pólenes e gramíneas, entre outros, quando entram em contato com a mucosa nasal são capturados e processados por células apresentadoras de antígenos. Estas, por sua vez, ao apresentarem partículas alergênicas, ativam os linfócitos CD4⁺. Linfócitos Th2 sensibilizados sintetizam e liberam IL-4, IL-5 e IL-13¹. Estes mediadores, envolvidos na fase imediata da resposta inflamatória alérgica, estimulam os plasmócitos a produzirem IgE e também a proliferação, quimiotaxia e ativação de células inflamatórias nas vias aéreas². Em indivíduos sensibilizados, a reexposição aos antígenos ativa moléculas de IgE ligadas a seus receptores na membrana de mastócitos, promovendo desgranulação destas células e liberação de mediadores pré-formados, como histamina e proteases. Por outro lado, também são sintetizados outros mediadores pró-inflamatórios, envolvidos na fase tardia da resposta inflamatória alérgica, como os leucotrienos cisteínicos, prostaglandinas, fator de necrose tumoral (TNF- α) e IL-4. A liberação destes mediadores inflamatórios promove vasodilatação,

edema, extravasamento de plasma, secreção de muco e irritação de fibras sensitivas, resultando na sintomatologia clássica da RA³. Desta forma, as manifestações da RA devem-se à combinação das fases imediata e tardia da resposta alérgica inflamatória.

Resposta alérgica imediata

Mastócitos e basófilos são os principais responsáveis pela fase imediata da reação de hipersensibilidade tipo I de Gell & Coombs na mucosa nasal. A estimulação antigênica de receptores de IgE induz a uma rápida desgranulação dos mastócitos e basófilos, liberando mediadores pré-formados (histamina e triptase) e mediadores neo-formados (leucotrienos cisteínicos LTC₄, LTD₄, LTE₄, tromboxanes TXA₂ e prostaglandinas PGD₂). Estes mediadores provocam vasodilatação, edema da mucosa, extravasamento de plasma, aumento da produção de muco e irritação de fibras sensoriais². A estimulação de fibras autonômicas parassimpáticas acarreta em prurido, rinorréia e espirros. A ativação do sistema nervoso não-adrenérgico e não-colinérgico libera neuropeptídeos, como substância P, neurocininas A e K e peptídeo relacionado ao gene da calcitonina, que amplificam a vasodilatação, extravasamento de plasma, secreção de muco e inflamação neurogênica.

Resposta alérgica tardia

Os mediadores e citocinas liberados ou sintetizados na fase imediata induzem a expressão de ICAM-1, VCAM e E-selectina. Estas moléculas de adesão são responsáveis pela aderência ao endotélio vascular, de leucócitos circulantes, especialmente eosinófilos, que sintetizarão novos mediadores pró-inflamatórios, como a proteína catiônica eosinofílica, peroxidase eosinofílica e proteína básica principal, amplificando os sintomas da rinite entre 4 a 8 horas após a reação inicial⁴.

III. Epidemiologia e história natural

Iniciando-se predominantemente na infância, a alta prevalência da RA parece estar em ascensão. No Brasil, sua prevalência é de 25,7% em crianças em idade escolar e de 29,6% em adolescentes⁵. Durante a infância e adolescência, acomete mais o sexo masculino, porém na idade adulta tem leve predomínio no sexo feminino. Sua evolução é muito duradoura, sendo pouco provável sua remissão espontânea⁶.

São considerados fatores de risco para a RA: história familiar de atopia, IgE sérica elevada antes de 6 anos de idade, exposição a aeroalérgenos, como os animais domésticos e ácaros, exposição ao fumo e à poluição ambiental e pertencer a classes sociais mais elevadas.

IV. Classificação

Inicialmente categorizadas de acordo com a etiologia e a duração dos sintomas em rinite sazonal (pólen) ou perene (alérgenos ambientais), mais recentemente a RA recebeu nova classificação, de acordo com a intensidade e duração de suas manifestações⁷, conforme apresentado na Tabela 10.1.

Tabela 10.1: Classificação atual da rinossinusite alérgica, de acordo com a duração e intensidade dos sintomas.

Duração dos sintomas	Intensidade dos sintomas
Intermitente <ul style="list-style-type: none">Sintomas presentes menos de 4 dias por semana <u>OU</u>Menos que 4 semanas consecutivas	Leve <ul style="list-style-type: none">Sintomas levesSono não prejudicadoNão interfere na atividade diária e lazerNão interfere na atividade escolar ou no trabalho
Persistente <ul style="list-style-type: none">Sintomas presentes por 4 dias ou	Moderada/Severa <ul style="list-style-type: none">Sintomas intensos

mais por semana <u>E</u> <ul style="list-style-type: none"> • Mais que 4 semanas consecutivas 	<ul style="list-style-type: none"> • Sono prejudicado • Interfere na atividade diária e lazer • Interfere na atividade escolar e trabalho
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Adaptado de Bousquet J. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* – ARIA, 2008⁷.

Desta forma, baseado na nova classificação, há quatro formas clínicas de RA:

- RA intermitente leve
- RA intermitente moderada a grave
- RA persistente leve
- RA persistente moderada a grave

V. Quadro clínico

Espirros em salvas, prurido (nasal, ocular, palato e ouvidos), congestão nasal e rinorréia formam o conjunto de sintomas clássicos da RA. Gotejamento de secreção pós-nasal, tosse, cefaléia, otalgia, lacrimejamento, hiperemia ocular, edema de pálpebras, fadiga, sonolência, anosmia e mal-estar são sintomas acessórios presentes em vários pacientes e podem indicar presença de co-morbidades.

Co-morbidades da RA

- **Sinusite** – Os sintomas de rinite e sinusite se assemelham e muitas vezes se sobrepõem. A anatomia facial, aliada à inflamação alérgica da mucosa nasal, favorece a obstrução dos óstios meatais, dificultando a drenagem de secreções sinusais. Considerando as vias aéreas como sistema unificado, poderá haver a disseminação da inflamação alérgica, por contigüidade, da mucosa nasal para todo o trato respiratório⁸.
- **Asma** - Estudos epidemiológicos mostram que 40% dos pacientes com RA são asmáticos e até 80% dos pacientes asmáticos têm RA^{9,10}.

Acredita-se que os mediadores inflamatórios da RA se dispersem pelas vias aéreas unificadas por contiguidade. No paciente asmático, verifica-se aumento da hiperreatividade brônquica e deterioração dos sintomas. Estudos relevantes demonstram que a provocação nasal ativa o reflexo naso-bronquial, aumentando a resistência das vias aéreas inferiores.

- Conjuntivite alérgica, faringite, otite média aguda (com ou sem efusão), hipertrofia de adenóides e amígdalas, apnéia obstrutiva do sono, polipose nasal, comprometimento da fala, alterações de arcada dentária e palato, eczemas e distúrbios do crescimento são co-morbidades freqüentes e que contribuem com a deterioração da qualidade de vida das crianças com RA.

VI. Diagnóstico

A sintomatologia e os sinais clínicos são, na maioria dos casos, elementos suficientes para o diagnóstico da RA. Uma investigação mais detalhada permite o melhor acompanhamento dos pacientes.

Anamnese – A história clínica do paciente deve investigar a duração, natureza e tempo de evolução dos sintomas, fatores desencadeantes ou agravantes e fatores de alívio dos sintomas; qualidade de vida e desempenho escolar; presença de co-morbidades; história familiar de atopia. Exposição ambiental, domiciliar ou escolar, a aeroalérgenos perenes comuns como ácaros, fungos, animais, poeira doméstica e pólenes, pode indicar os prováveis agentes desencadeantes. A localização da moradia ou escola, suas condições de habitação, como arejamento, insolação e intermação e presença de umidade na edificação facilitam o desenvolvimento de ácaros e fungos. O tipo de mobiliário domiciliar ou escolar, o uso de tapetes e carpetes em seu ambiente deve ser pesquisado. Exposição à poluição ou ainda riscos de sensibilização profissional (animais, pólenes e resíduos industriais) podem estar presentes. A determinação da idade de início dos sintomas, se são contínuos ou intermitentes, perenes ou sazonais, facilita a classificação da RA e sugere

intervenções apropriadas. A exposição e sintomas causados por agentes irritantes como fumo, poluição, vapores e odores fortes sugerem a adoção de medidas preventivas.

Exame físico – A rinoscopia anterior permite a apreciação da mucosa nasal. Levanta-se suavemente a ponta do nariz e usando uma boa fonte de iluminação, avalia-se a higidez do septo nasal o aspecto da mucosa, a permeabilidade das narinas, a presença de hipertrofia de cornetos e a importância da congestão nasal.

Os cornetos nasais podem estar hipertrofiados, com coloração pálida, cinza-azulado. Rinorréia hialina ou serosa é um achado constante.

Sinais como olheiras com escurecimento ao redor dos olhos e, ocasionalmente, edema local são denominados alertas alérgicos. Sinal de Dennie-Morgan é característico do paciente alérgico e apresenta-se como pregas abaixo da linha dos cílios em pálpebra inferior. O prurido constante, levando ao gesto de esfregar ou coçar (“saudação do alérgico”) pode formar a prega rinítica, caracterizada pela formação de vinco horizontal na linha média do nariz.

Hiperemia de mucosa pode indicar rinite medicamentosa ou infecciosa. Nos casos de infecção secundária, o muco se torna espesso e purulento. Pólipos da mucosa nasal se apresentam como massas de consistência firme e coloração acinzentada, que não se contraem com a aplicação de vasoconstritores tópicos.

Desvios de septo nasal acentuam a sensação de obstrução respiratória. Perfuração do septo nasal pode estar presente na rinite crônica, doença granulomatosa crônica, uso de drogas ilícitas, abuso de vasoconstritores tópicos ou, raramente, excesso de corticosteróides nasais.

A otoscopia é mandatória para avaliação de sinais de disfunção tubária como efusão de orelha média.

Hiperemia ocular, lacrimejamento e formação de papilas conjuntivais são características de conjuntivite alérgica.

A modificação do padrão respiratório pode levar a anomalias das arcadas dentárias, má oclusão e deformidade de palato.

Testes cutâneos – Devem ser testados os antígenos relatados na anamnese. Os resultados positivos não indicam, necessariamente, os alérgenos causadores da RA, mas sim que a criança encontra-se sensibilizada aos mesmos. Os resultados devem ser interpretados conjuntamente à história clínica. Para maiores detalhes, favor reportar-se ao capítulo 18.

Determinação da IgE total – Resultados elevados não são diagnósticos para a RA, mas sugerem a presença de atopia. Alguns pacientes sintomáticos apresentam níveis normais de IgE. Para maiores detalhes, favor reportar-se ao capítulo 18.

Determinação da IgE específica – Menos sensíveis e específicos e mais dispendiosos que os testes cutâneos, apresentam resultados quantitativos que permitem avaliar a evolução da sensibilização. Não são alterados pelo uso de anti-histamínicos. Para maiores detalhes, favor reportar-se ao capítulo 18.

Citograma de secreção nasal - A presença de eosinófilos pode colaborar com o diagnóstico diferencial da RA e rinosinusite não alérgica eosinofílica.

Rinomanometria e medida do pico do fluxo inspiratório nasal - Aplicam-se a estudos laboratoriais, não sendo utilizados na prática clínica.

VII. Tratamento

Os objetivos do tratamento são controlar os sintomas, prevenir as complicações e melhorar a qualidade de vida e do sono da criança. Assim que são atingidas estas metas, deve-se iniciar a redução da farmacoterapia, procurando-se estabelecer a menor dose de medicamentos capaz de manter a criança oligo ou assintomática.

As principais estratégias do tratamento da RA são a profilaxia ambiental e a farmacoterapia, que serão descritos a seguir.

Medidas gerais - O afastamento de agentes irritantes como o fumo, vapores de combustíveis, fumaças, perfumes e poluição pode evitar o agravamento dos sintomas. As medidas de higienização do ambiente domiciliar podem auxiliar na redução dos sintomas (Quadro 10.1). Irrigação nasal com solução salina (0,9%) ou soro hipertônico (3%) pode ser recomendada, auxiliam no controle da rinorréia, porém não interferem na evolução dos demais sintomas. As fórmulas adicionadas de conservantes, como o cloreto de benzalcônio, têm efeito irritativo sobre a mucosa nasal, devendo ser evitadas.

Quadro 10.1: Medidas de profilaxia ambiental a serem adotadas para pacientes alérgicos.

1. Evitar carpetes, tapetes, cortinas e móveis estofados.
2. Revestir colchões e travesseiros com material impermeável.
3. Evitar cobertores de lã e tecidos felpudos.
4. Roupas de cama trocadas com frequência e lavadas com água quente.
5. Manter o quarto bem arejado e ventilado, procurando evitar umidade e mofo.
6. Paredes deverão ter pintura lavável.
7. Limpar a casa com pano úmido. Vassouras e similares causam flutuação de poeiras.
8. Não permanecer no local durante a limpeza.
9. Não utilizar umidificadores ou vaporizadores por estimularem o crescimento de ácaros e fungos.
10. Evitar animais domésticos dentro de casa.
11. Evitar brinquedos de pelúcia ou pano.
12. Manter armários, depósitos, caixas de brinquedos e bibliotecas limpos e fechados.
13. Não utilizar inseticidas, tintas, desodorantes ambientais e outras substâncias de cheiro ativo.
14. Evitar talcos e perfumes.
15. Evitar exposição ao fumo.
16. Ter vida ao ar livre e praticar esportes.
17. Manter limpos os filtros de aparelhos de ar refrigerado ou condicionado.
18. Os mesmos cuidados devem ser tomados com o automóvel.
19. Áreas mofadas devem ser corrigidas.

Farmacoterapia – Na Tabela 10.2 estão representados os medicamentos mais utilizados no tratamento da RA, dispostos de acordo com sua eficácia nos variados sintomas¹¹.

- Tabela 10.2: Principais medicamentos utilizados no tratamento da rinossinusite alérgica, de acordo com a eficácia sobre os diferentes sintomas.

Medicamento	Espirros	Prurido	Congestão	Rinorréia	Sintomas oculares
Anti H1 oral	++	+++	+	++	++
Anti H1 nasal	++	++	+	++	-
Corticosteróide nasal	+++	+++	+++	+++	++
Descongestionante oral	-	-	+	-	-
Descongestionante nasal	-	-	++++	-	-
Montelucaste oral	+	+	+	+	+
Cromoglicato nasal	-	+	+	+	-
Anticolinérgico nasal	-	-	-	++	-
Irrigação nasal	-	-	-	++	-
Imunoterapia	++	-	++	++	++

Adaptado de Sur et al, 2010¹¹ e Lai et al, 2005¹⁶.

- **Anti-histamínicos** - Atuam na inativação ou bloqueio dos receptores histamínicos e são úteis no controle dos sintomas agudos. Antihistamínicos orais de primeira geração, como hidroxizina, dexroclorfeniramina, prometazina, difenidramina, ciproheptadina e outros, têm forte efeito sedativo, enquanto os de síntese recente ou segunda geração apresentam menos efeitos colaterais e melhor perfil de segurança. São exemplos de anti-histamínicos de segunda geração a azelastina, loratadina, desloratadina, cetirizina, levocetirizina, fexofenadina, ebastina, levocabastina, epinastina.

Os antihistamínicos intranasais têm menos efeitos adversos que os sistêmicos, porém sua eficácia é reduzida, comparado com os corticosteróides intranasais. A azelastina e a olopatadina são os dois anti-histamínicos tópicos aprovados para o tratamento da RA. Têm início de ação em 15 minutos. São opções para pacientes cujos sintomas não melhoram com anti-histamínicos orais.

- **Descongestionantes** – Disponíveis nas formas oral e tópica, são agonistas alfa-adrenérgicos e reduzem o fluxo em capilares sinusais da mucosa e cornetos. Como não são agonistas específicos, podem ter efeito sobre outros sistemas, resultando em efeitos adversos importantes.

Os descongestionantes orais atuam sobre os receptores alfa2-adrenérgicos da mucosa nasal e reduzem a congestão nasal. Todavia sua ação sobre os receptores alfa-adrenérgicos em sistema nervoso pode causar efeitos indesejáveis, como insônia, irritabilidade, tremores e inquietação. No sistema cardiovascular, podem ocorrer palpitação, taquicardia, arritmias e hipertensão arterial. Ocasionalmente poderá haver retenção urinária. Os mais utilizados são a pseudoefedrina, fenilefrina e clorfeniramina.

Vasoconstritores tópicos possuem excelente eficácia na redução da congestão nasal. Têm menos efeitos sistêmicos que as apresentações orais, embora possam afetar a pressão arterial e promover taquicardia e irritabilidade. Raramente, em pacientes sensíveis, especialmente lactentes ou ainda em casos de superdosagem, pode haver depressão respiratória e central, sudorese, arritmia cardíaca e coma. Os fármacos mais utilizados são oximetazolina, fenoxazolina, nafazolina e fenilefrina. Seu uso indiscriminado promove taquifilaxia e “efeito rebote” na congestão.

- **Corticosteróides intranasais** – Considerados como medicamentos de primeira linha no tratamento da RA, atuam na redução e controle da inflamação da mucosa nasal. Apresentam baixa absorção sistêmica e efeitos adversos mínimos quando utilizados em dose terapêutica, isoladamente ou em associação com corticosteróides aerosolizados, para tratamento de asma. Sua ação reduz o influxo de células

inflamatórias e inibe a liberação de citocinas, reduzindo a inflamação da mucosa nasal⁷. Alguns estudos sugerem o uso de corticosteróides intranasais por vários meses, resultando em melhor controle dos sintomas da RA¹². Ocasionalmente podem ocorrer efeitos adversos locais, como irritação, epistaxe, infecções por fungos e perfuração septal. Em nosso meio, estão disponíveis a beclometasona, triamcinolona, budesonida, fluticasona, ciclesonida e mometasona (Tabela 10.3).

Tabela 10.3: Corticosteróides nasais disponíveis e seus respectivos esquemas posológicos.

Corticosteróides nasais	Idade mínima	Posologia
Beclometasona	6anos	1 ou 2 jatos por narina, 2 vezes ao dia. Dose máxima = 400mcg/dia
Budesonida	6 anos	1 ou 2 jatos por narina, 1 vez ao dia. Dose máxima = 256mcg/dia
Ciclesonida	6 anos	2 jatos por narina, 1 vez ao dia. Dose máxima = 200mcg/dia
Fluticasona (Furoato)	2 anos	1 ou 2 jatos por narina, 1 vez ao dia. Dose máxima = 200mcg/dia
Fluticasona (Propionato)	4 anos	1 ou 2 jatos por narina 1 vez ao dia. Dose máxima = 200mcg/dia
Mometasona	2 anos	1 ou 2 jatos por narina, 1 vez ao dia. Dose máxima = 200mcg/dia
Triamcinolona	4 anos	1 ou 2 jatos por narina, 1 vez ao dia. Dose máxima = 220 mcg/dia

- **Cromoglicato dissódico** – Medicamento estabilizador de membrana de mastócitos, apresenta poucos efeitos colaterais, pode ser utilizado em rinites leves ou como alternativa aos corticosteróides nasais. Promove redução da congestão, rinorréia e prurido, entretanto é menos eficaz que os corticosteróides nasais. Tem vida média curta e sua administração quatro vezes ao dia dificulta a adesão ao tratamento.

- **Antileucotrienos** - Único disponível em nosso meio, o montelukaste atua como antagonista dos receptores de leucotrienos. Com poucos e discretos efeitos adversos, é indicado para pacientes que não respondem favoravelmente ao uso de corticosteróides intranasais. Diversos estudos demonstram a eficácia do montelukaste no tratamento da RA perene ou sazonal¹³. Esta medicação reduz a intensidade dos sintomas nasais, embora seja menos eficaz que os corticosteróides intranasais. Como apresenta boa eficácia no tratamento da inflamação de vias aéreas superiores e inferiores, pode ser considerado no tratamento de pacientes com RA e asma concomitantes.
- **Imunoterapia** - Deve ser considerada em pacientes com RA persistente moderada/grave que não responderam satisfatoriamente à terapia convencional¹⁴, demonstrando ser eficaz, também, em pacientes com rinoconjuntivite alérgica e asma. O maior risco da imunoterapia específica é a anafilaxia. Por isso, pacientes submetidos à imunoterapia necessitam de supervisão rigorosa por um profissional experiente, para que quaisquer manifestações prodrômicas de anafilaxia sejam rapidamente reconhecidas e tratadas prontamente. Estes pacientes também apresentam risco de exacerbação da asma.
- **Anticorpos anti-IgE** - Omalizumabe, um anticorpo monoclonal humanizado anti-IgE, disponível para tratamento da asma de difícil controle ou esteróide-dependente, se liga aos receptores para o fragmento Fc da molécula de IgE, impedindo sua ligação em mastócitos. O omalizumabe ainda não foi aprovado para o tratamento de RA, embora estudos recentes demonstrem sua eficácia no tratamento da mesma¹⁵. Pacientes submetidos ao tratamento com omalizumabe

devem permanecer por até 2 horas no hospital, devido ao risco de anafilaxia, embora este seja mínimo.

Protocolos de tratamento propostos pelo grupo ARIA (*Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma*)¹⁶ para crianças com rinite intermitente e persistente encontram-se na Figura 10.5 e Figura 10.6, respectivamente.

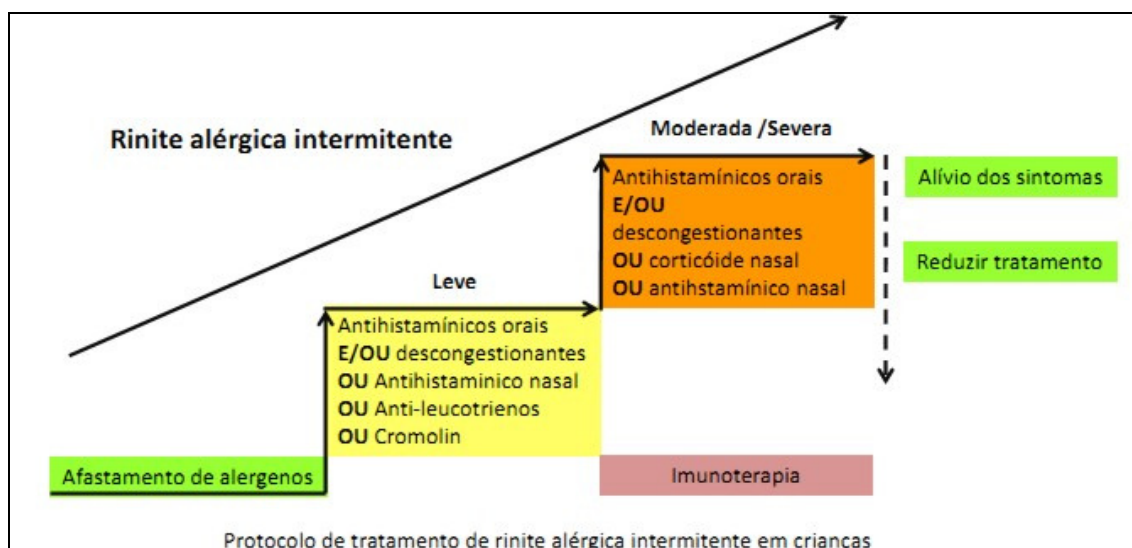


Figura 10.5: Protocolo de tratamento proposto pelo ARIA, para tratamento de crianças com rinosinusite alérgica intermitente.

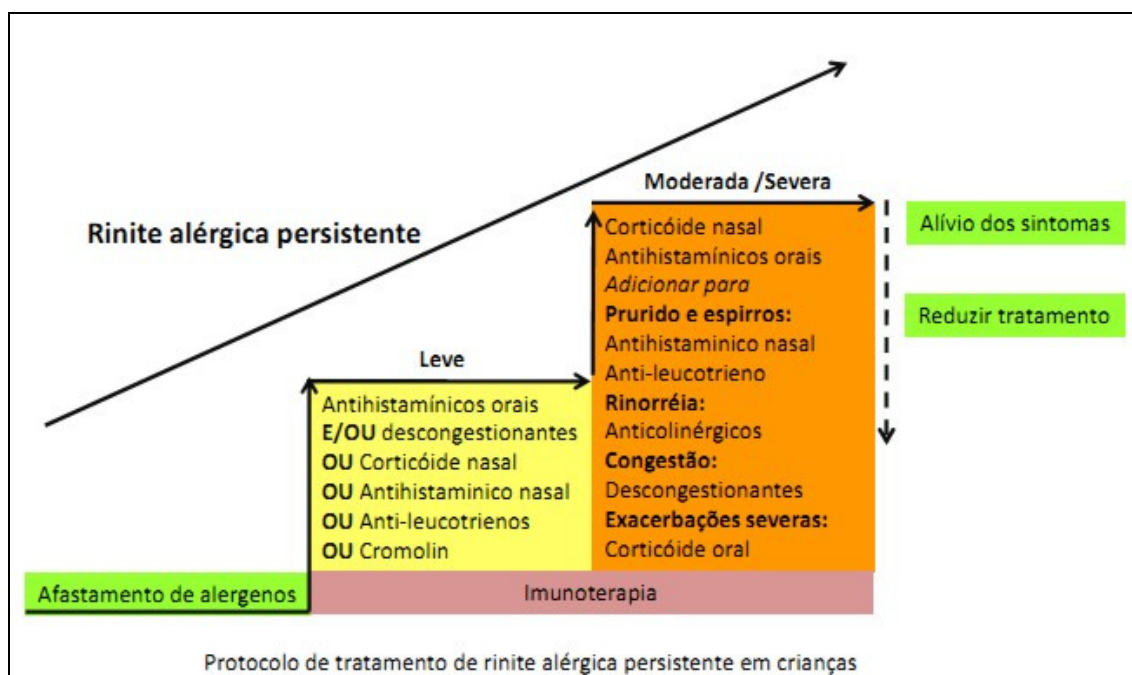


Figura 10.6: Protocolo de tratamento proposto pelo ARIA, para tratamento de crianças com rinossinusite alérgica persistente.

VIII. Conclusões

As opções de manejo da criança com RA têm na farmacoterapia uma das importantes intervenções no controle dos sintomas. Para sua maior eficácia, o tratamento medicamentoso deve ser simultâneo a um programa de profilaxia ambiental, para reduzir a exposição aos aeroalérgenos e irritantes. Pacientes resistentes ao tratamento farmacológico têm a alternativa da imunoterapia.

VI. Referências Bibliográficas:

1. Godthelp T, Fokkens WJ, Kleinjan A, Holm AF, Mulder PG, Prens EP. et al. Antigen presenting cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis during allergen provocation. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 677-88.
2. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: S147–S334.
3. Gelfand EW. Inflammatory mediators in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2004; 114(5 Suppl): S135–S138.
4. Skoner D. Allergic rhinitis: definition, epidemiology, pathophysiology, detection, and diagnosis. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108 (1 Suppl): S2-S8.
5. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006; 82(5): 341-6.
6. Reed CE. The natural history of asthma in adults: the problem of irreversibility. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103(4): 539-47.
7. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A. et al. Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA (2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63 (86 Suppl): 8-160.
8. Taramarcaz P, Gibson P. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004; 34: 1883–89.
9. Kapsali T, Horowitz E, Diemer F, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. (abstract). *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: S138.

10. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J. et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64: 123-48.
11. Sur D, Scandale S. Treatment of allergic rhinitis. *Am Fam Physician*. 2010; 81(12):1440-46.
12. Mandl M, Nolop K, Lutsky BN. Comparison of once daily mometasone furoate and fluticasone propionate aqueous nasal sprays for the treatment of perennial rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 79: 237-45.
13. Nayak A, Langdon RB. Montelukast in the treatment of allergic rhinitis: an evidence-based review. *Drugs* 2007; 67: 887-90.
14. Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; (1):CD001936.
15. Berger WE. Treatment of allergic rhinitis and other immunoglobulin E-media with anti-immunoglobulin E antibody. *Allergy Asthma Proc* 2006; 27: S29-S32.
16. Lai L, Casale TB, Stokes J. Pediatric allergic rhinitis: Treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 2005; 25: 283-99.