

Função pulmonar e sintomas extra-nasais observados durante testes de provocação nasal com histamina em crianças e adolescentes

Lung function and non nasal symptoms observed during histamine nasal provocation tests in children and adolescents

Gustavo F. Wandalsen¹, Aline I. Mendes², Dirceu Solé³

Resumo

Objetivo: Descrever o comportamento dos valores de função pulmonar e os sintomas extra-nasais induzidos pelo teste de provocação nasal (TPN) com histamina em crianças e adolescentes com rinite alérgica (RA) e em controles não alérgicos.

Métodos: Vinte crianças e adolescentes com RA persistente (11 asmáticos) e 20 controles foram submetidos a TPN com histamina. Os pacientes com RA foram tratados com corticosteroide tópico nasal e re-provoados. Sintomas extra-nasais foram registrados durante os TPN e função pulmonar (VEF₁) foi mensurada antes e ao final da provocação.

Resultados: Valores aceitáveis e reprodutíveis de função pulmonar foram obtidos em 32 dos TPN do grupo com rinite alérgica e em 15 de controles. Não houve diferença nos valores de VEF₁ antes e após os TPN. Redução igual ou superior a 7% do valor basal de VEF₁ foi encontrada em 7 pacientes com RA, todos asmáticos, e em um controle. Os pacientes asmáticos apresentaram variação VEF₁ significativamente maior que os não asmáticos (diminuição de 4,2% versus 1,6%). Tosse foi observada em 12 TPN, sendo 11 em pacientes com RA (9 em asmáticos). Sintomas oculares foram observados em 18 TPN, 14 de pacientes com RA (10 antes do tratamento e 4 depois). Sintomas faríngeos foram desencadeados em 11 TPN, sendo 8 em pacientes com RA. Nenhuma reação grave foi observada.

Conclusões: TPN com histamina são seguros, sem nenhuma reação adversa grave observada em 60 testes realizados. Queda dos valores de função pulmonar e sintomas respiratórios baixos podem ocorrer, particularmente em pacientes com asma concomitante. A indução de sintomas faríngeos e oculares em pacientes com RA é comum nesses testes e raramente se observa sintomas em outros órgãos.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):227-231 rinite, testes de provocação nasal, histamina, função pulmonar, tosse.

1. Pesquisador associado, Doutor
2. Pós-graduanda
3. Professor Titular

Instituição: Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP-EPM).

Fontes financiadoras: FAPESP (processo 04/11580-9) e CAPES.

Artigo submetido em 10.01.2010, aceito em 17.02.2010.

Introdução

Os testes de provocação nasal (TPN) desempenham papel importante na investigação clínica, fisiopatológica e farmacológica de rinopatias crônicas, como a rinite alérgica^{1,2}.

Abstract

Objective: To describe lung function and non nasal symptoms in histamine nasal provocation tests (NPT) in children and adolescents with allergic rhinitis (AR) and controls.

Methods: Twenty children and adolescents with persistent AR (11 with asthma) and 20 controls were submitted to histamine NPT. Patients with AR were treated with topical nasal steroids and re-tested. Non nasal symptoms were recorded during NPT and lung function (FEV₁) was measured before and after the provocation.

Results: Acceptable and reproducible values of lung function were obtained in 32 NPT from the AR group and in 15 from the control group. No difference in pre and post NPT FEV₁ was observed. Reduction of 7% or more from basal FEV₁ was noted in 7 patients with AR, all asthmatics, and in one control. Asthmatic patients showed significantly higher FEV₁ variation than non asthmatics (4.2% reduction versus 1.6%). Cough was observed in 12 NPT, 11 from AR patients (9 from asthmatics). Ocular symptoms were induced in 18 NPT, 14 from AR patients (10 before treatment and 4 after). Pharyngeal symptoms were observed in 11 NPT, 8 from AR patients. No severe adverse reaction was observed.

Conclusions: Histamine NPT are safe without any severe adverse reaction observed in 60 provocations. Reduction of lung function values and lower respiratory symptoms can occur, particularly in patients with concomitant asthma. Pharyngeal and ocular symptoms are frequently induced in AR patients during NPT, but symptoms in other organs are rare.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2009; 32(6):227-231 rhinitis, nasal provocation tests, histamine, lung function, cough.

Estes testes oferecem a possibilidade de se estudar de forma pouca invasiva a mucosa nasal, simulando ou reproduzindo reações alérgicas ou irritativas^{1,2}. Os TPN consistem, basicamente, na instilação de concentrações crescentes de agentes capazes de induzir resposta local com o desencadeamento de sintomas (espirros, coriza e prurido) e de alterações no fluxo aéreo nasal. Os TPN podem ser divididos em específicos e inespecíficos, sendo que os primeiros empregam alérgenos e os últimos mediadores químicos ou agentes físicos como histamina, metacolina e solução salina hipertônica¹.

Entre os TPN inespecíficos, a histamina é o agente farmacológico mais empregado, tanto em estudos, quanto na prática clínica, por ser um mediador chave nas reações alérgicas capaz de induzir todo o espectro de sintomas as-

sociados à rinite³. Estes testes visam estudar ou determinar a presença de hiper-reatividade nasal, parâmetro objetivo útil na discriminação de pacientes com rinite alérgica de controles e na avaliação da gravidade da doença e da eficácia de diferentes tratamentos^{3,4}.

Devido à sua praticidade e segurança, os TPN costumam ser preferidos a outros testes de provocação (brônquica ou oral, por exemplo) para o diagnóstico de várias doenças, como a alergia ao látex e a asma induzida pela aspirina^{1,5}.

De modo geral os TPN são considerados testes seguros sendo muito raro o relato de eventos adversos graves⁵. Já foi demonstrado, entretanto, que a instilação nasal de agentes específicos e inespecíficos pode induzir sintomas respiratórios baixos, com possível queda dos valores de função pulmonar e desencadeamento de exacerbação de asma^{6,7}. Diversos outros sintomas extra-nasais também já foram observados durante a execução dos TPN, mas, infelizmente, ainda são muito raros os estudos que relatam esses eventos.

Este estudo teve por objetivo descrever o comportamento dos valores de função pulmonar e os sintomas extra-nasais induzidos pelo TPN com histamina em crianças e adolescentes com rinite alérgica e em controles não alérgicos.

Casuística e Método

Pacientes

O grupo que apresentava rinite alérgica foi constituído por crianças com idade superior a seis anos e adolescentes (até 18 anos) matriculados e regularmente acompanhados no ambulatório de Alergia e Imunologia da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia da UNIFESP-EPM. Todos tinham diagnóstico de rinite alérgica persistente há pelo menos um ano, de acordo com a iniciativa ARIA⁸ e testes cutâneos de leitura imediata positivos (diâmetro médio da pápula igual ou superior a 3mm) para pelo menos um alérgeno inalado (*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, *B. tropicalis*, epitélio de cão, epitélio de gato, *Periplaneta americana*, *Blattella germanica*, mistura de fungos, mistura de polens; IPI-ASAC Brasil). Foram excluídas as crianças com defeitos anatômicos significativos da via aérea superior (desvio de septo, hipertrofia das adenóides, pólipos ou polipose nasal), as em uso de corticosteróides sistêmicos ou nasais (últimos 30 dias), as com história de infecção das vias aéreas superiores nos últimos 30 dias e as com asma não controlada. Anti-histamínicos orais foram suspensos sete dias antes da provocação nasal.

Constituíram o grupo controle crianças e adolescentes, de mesma faixa etária, sem história clínica de rinite alérgica ou outras doenças atópicas, sem alterações significativas da cavidade nasal à rinoscopia anterior, sem uso de corticosteróides sistêmicos ou nasais e com teste cutâneo negativo para a mesma bateria de alérgenos inalados.

Teste de provocação nasal (TPN)

Antes do TPN todas as crianças e os adolescentes permaneceram sentados por 20 minutos na sala onde o teste foi realizado, para se aclimatarem em ambiente com temperatura (20 a 25°C) e umidade (50%) controladas. Para a realização do TPN utilizou-se a histamina como agente provocador e as alterações foram monitoradas pela rinomanometria anterior ativa (SRE 2000, Rhinometrics, Dinamarca), realizada de acordo com as recomendações existentes⁹, por um mesmo operador, em triplicata e com o registro do maior valor encontrado. Resistência nasal total (RNT) foi definida como a medida padrão calculada pela divisão entre o produto da resistência de cada narina em separado, medida em 75 Pa, por sua soma⁹.

Após obtenção das medidas basais, 0,15 ml de solução salina (NaCl 0,9%) foram instilados em cada narina. A me-

didada de RNT obtida após essa instilação foi utilizada como de referência para o monitoramento do desencadeamento. A seguir, 0,15 ml de soluções isotônicas com concentrações crescentes de dicloridrato de histamina (0,12; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 mg/ml; IPI-ASAC Brasil), sem conservantes e em temperatura ambiente, foram aspergidas (*spray* nasal) em cada narina a intervalo médio de dez minutos, sendo que novas medidas de RNT foram mensuradas após cinco minutos de cada instilação. Conforme recomendado, os pacientes foram orientados a respirar profundamente e depois fazer uma pequena pausa respiratória imediatamente antes da instilação das soluções de histamina¹⁰. O TPN foi considerado positivo e interrompido quando houve incremento de pelo menos 100% na RNT basal¹¹.

Os pacientes com rinite alérgica foram tratados com corticosteroide tópico nasal (furoato de mometasona, 100 µg ao dia) por um período de 21 (± 5) dias, quando as avaliações foram repetidas. Os pacientes que apresentaram infecção de vias aéreas superiores durante o tratamento foram descontinuados do estudo. Devido a possíveis variações circadianas da função nasal, todos os TPN foram repetidos no mesmo período do dia do primeiro teste.

Outras avaliações

Os sintomas nasais dos pacientes e controles foram avaliados por escore clínico, relativos à semana anterior à avaliação, atribuído pelo próprio paciente (escala de 0 a 3) para coriza, obstrução nasal, prurido nasal e espirros. Nota zero foi atribuída para a ausência do sintoma, um para sintomas leves, dois para moderados e três para intensos. O escore total de sintomas nasais (EGS) foi calculado pela soma dos escores obtidos para os quatro sintomas.

A presença de sintomas oculares (prurido, lacrimejamento ou hiperemia), de sintomas faríngeos (prurido ou pigarro) e de tosse foi registrada, assim como de outros sintomas adversos.

Testes de função pulmonar (espirometria, espirômetro Vitalograph Spirotrac III - versão 1.31) foram realizados após calibração diária e suspensão por doze horas de broncodilatador de curta e longa ação, antes e ao final do TPN, com registro do melhor valor do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁). De acordo com recomendações existentes, somente foram considerados os valores derivados de curvas aceitáveis e reprodutíveis¹². Os valores obtidos foram comparados a valores previstos de normalidade¹³.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP-EPM (protocolo nº 0705/04) e todas as crianças e adolescentes tiveram o termo de consentimento livre e esclarecido assinado por seus pais e/ou responsáveis legais antes de serem admitidos no estudo.

Testes não paramétricos foram empregados para comparar os resultados entre os diversos subgrupos avaliados. Em todas as análises estipulou-se em 5% o nível para rejeição da hipótese de nulidade

Resultados

Dos 25 pacientes selecionados para constituírem o grupo rinite alérgica, três foram eliminados por dificuldades técnicas durante a realização do TPN, um por falta de cooperação e outro por perda de seguimento. De forma semelhante, dos 24 controles selecionados, dois foram descartados por dificuldades técnicas e os outros dois por estarem na vigência de episódio agudo de infecção de vias aéreas superiores. Deste modo, os dois grupos foram formados por 20 pacientes. Após a instituição do esquema de tratamento, a segunda avaliação foi realizada em todos os 20 pacientes com rinite, totalizando 60 TPN realizados (40 em pacientes com rinite alérgica e 20 em controles). A média de idade dos pacientes com rinite alérgica foi 11,8 anos e a dos controles 13,4 anos, sem diferença significativa en-

tre elas. Onze pacientes com rinite alérgica também apresentavam asma.

Valores aceitáveis e reprodutíveis de função pulmonar foram obtidos em 32 TPN (16 pacientes) do grupo com rinite alérgica e em 15 de controles. Dificuldades técnicas e incoordenação da expiração foram observadas em nove casos (4 pacientes com rinite alérgica e 5 controles). Não houve diferença significativa nos valores de VEF₁ antes e após (mediana: 95% versus 92% do previsto) os TPN.

Houve redução, em média, de 3,3% nos valores de VEF₁ ao término do TPN no grupo com rinite alérgica e de 1,4% no grupo controle. Redução igual ou superior a 7% do valor basal de VEF₁ foi encontrada em 7 (21,9%) pacientes com rinite alérgica, todos asmáticos, e em um (6,7%) controle. Os valores de função pulmonar, a presença de tosse durante o exame e outros dados obtidos durante o TPN dos pacientes com rinite alérgica estão expostos na tabela 1, enquanto que os dos controles estão na tabela 2.

Tabela 1: Dados observados dos pacientes com rinite alérgica durante teste de provocação nasal com histamina.

Pac	EGS		[Histamina]		VEF ₁ % (I - F)		Asma	Tosse	
	1º TPN	2º TPN	1º TPN	2º TPN	1º TPN	2º TPN		1º TPN	2º TPN
1	6	4	0,25	1,0	95 - 89	90 - 90	S	S	N
2	7	3	2,0	4,0	87 - 87	86 - 89	N	N	N
3	8	4	1,0	8,0	104 - 100	103 - 01	N	N	N
4	8	7	0,25	2,0		NR	N	N	N
5	9	7	0,25	1,0		NR	S	N	N
6	10	6	2,0	4,0		NR	S	N	N
7	10	3	0,5	1,0	94 - 92	92 - 87	S	N	S
8	7	3	1,0	4,0	94 - 86	92 - 83	S	S	S
9	8	4	0,12	1,0	89 - 85	93 - 90	N	S	N
10	9	8	0,25	1,0	101 - 91	102 - 99	S	S	N
11	5	7	1,0	4,0	86 - 88	86 - 86	N	S	N
12	7	2	0,5	2,0		NR	N	N	N
13	6	3	0,25	1,0	91 - 92	90 - 89	N	N	N
14	11	1	0,5	1,0	87 - 87	90 - 90	S	N	N
15	11	6	0,5	2,0	100 - 81	98 - 99	S	S	N
16	10	2	0,25	1,0	88 - 80	89 - 80	S	S	S
17	6	2	0,5	2,0	128 - 123	126 - 124	N	N	N
18	6	1	2,0	4,0	94 - 95	99 - 92	S	N	S
19	7	2	1,0	4,0	85 - 86	85 - 84	S	N	N
20	8	1	0,25	4,0	110 - 107	107 - 108	N	N	N

PAC: paciente; EGS: escore geral de sintomas; [Histamina]: concentração provocativa de histamina; I: inicial; F: final; TPN: teste de provocação nasal; S: sim; N: não; NR: não realizado

Tabela 2: Dados observados dos controles durante teste de provocação nasal com histamina.

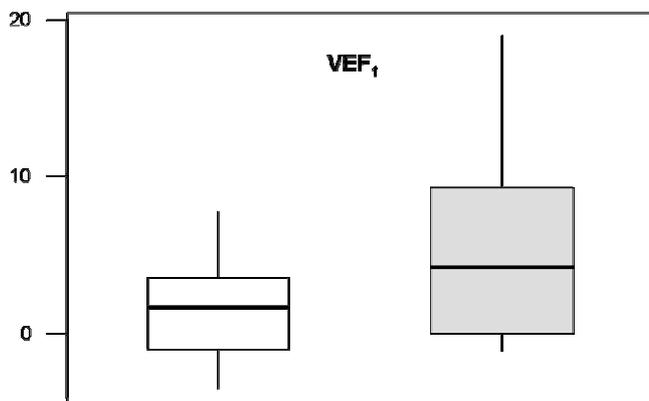
Controle	EGS	[Histamina]	VEF ₁ % (I - F)	Asma	Tosse
1	1	4,0	96 - 97	N	N
2	2	2,0	100 - 98	N	N
3	2	2,0	103 - 105	N	N
4	1	4,0	96 - 96	N	N
5	0	2,0	NR	N	S
6	3	4,0	NR	N	N
7	1	2,0	114 - 112	N	N
8	3	2,0	NR	N	N
9	2	1,0	97 - 94	N	N
10	3	4,0	NR	N	N
11	2	1,0	NR	N	N
12	3	4,0	109 - 106	N	N
13	2	2,0	106 - 101	N	N
14	0	1,0	84 - 78	N	N
15	4	1,0	89 - 88	N	N
16	1	1,0	103 - 105	N	N
17	1	4,0	98 - 96	N	N
18	0	2,0	105 - 108	N	N
19	0	2,0	88 - 90	N	N
20	3	2,0	128 - 122	N	N

PAC: paciente; EGS: escore geral de sintomas; [Histamina]: concentração provocativa de histamina; I: inicial; F: final; S: sim; N: não; NR: não realizado

Um paciente asmático (número 15, tabela 1) apresentou broncoespasmo ao final do primeiro TPN, com queda do VEF₁ de 100% para 81% e desencadeamento de tosse e sibilos. Seus sintomas foram rapidamente revertidos com administração de salbutamol inalado. Tais fatos não foram observados no segundo TPN. Os pacientes asmáticos apresentaram variação de função pulmonar durante os TPN significativamente maior que os não asmáticos (mediana: diminuição de 4,2% versus 1,6%, p=0,02; figura 1).

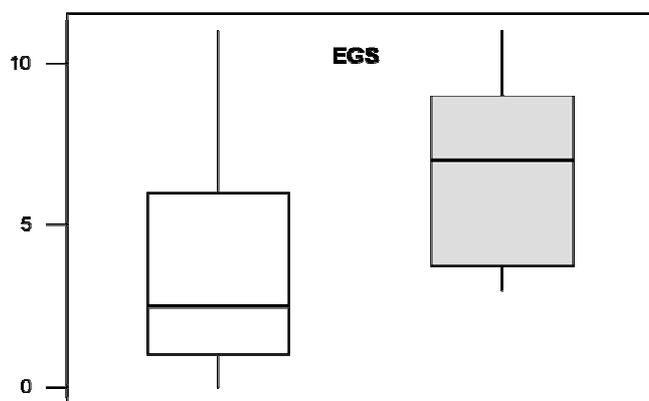
Tosse foi observada em 12 (20,0%) TPN, sendo 11 em pacientes com rinite alérgica (9 em asmáticos) e 1 em controle. A variação de VEF₁ mensurada nos 11 TPN que desencadearam tosse foi significativamente maior que nos 21 TPN onde não se evidenciou esse sintoma (mediana: 8,5% versus 0%, p<0,001). Sintomas oculares foram observados ou relatados em 18 (30,0%) TPN. Desses, 14 ocorreram em pacientes com rinite alérgica (10 antes do tratamento com corticosteróide nasal e 4 depois) e 4 em con-

troles. Não houve associação entre a presença de sintomas oculares e a concentração de histamina necessária para aumentar a RNT em 100%. O EGS, entretanto, foi significativamente maior nos pacientes que apresentaram sintomas oculares (mediana: 7 versus 3, $p < 0,001$; figura 2). Sintomas faríngeos foram observados ou relatados em 11 (18,3%) TPN, sendo 8 em testes de pacientes com rinite alérgica (6 antes do tratamento com corticosteróide nasal e 2 depois) e 4 em controles.



Mediana – asmáticos: 4,2% vs não asmáticos: 1,6%; $p = 0,02$

Figura 1 - Box-plot da diferença nos valores de VEF₁ observados antes e após teste de provocação nasal com histamina, em asmáticos (caixa cinza) e não asmáticos (caixa branca).



Mediana – com sintomas oculares: 7 vs sem sintomas oculares: 3; $p < 0,001$

Figura 2 - Box-plot dos valores do escore geral de sintomas nasais (EGS) dos pacientes com rinite alérgica e controles que apresentaram (caixa cinza) ou não (caixa branca) sintomas oculares.

Não observamos nenhuma reação grave durante os TPN. Não houve relatado de cefaléia, náuseas ou tontura em nenhum TPN e também não observamos epistaxe em nenhum caso.

Discussão

Neste estudo pudemos documentar e descrever as principais reações extra-nasais observadas durante TPN com histamina, concentradas nas manifestações pulmonares (tosse, queda de função pulmonar e sibilos), de via aérea alta (prurido na faringe e pigarro) e nos olhos (prurido e lacrimejamento).

Relatos de TPN são encontrados há mais de cem anos, com vasta literatura publicada após a década de 80. Inúmeros estudos sobre a fisiopatologia da rinite (alérgica e não-alérgica) e sobre a ação de diferentes medicamentos e da imunoterapia já foram publicados, empregando TPN em seus métodos. Os próprios dados mostrados neste estudo foram coletados simultaneamente ao estudo da ação objetiva dos corticosteróides tópicos nasais em crianças e adolescentes com rinite alérgica⁴. Pudemos documentar que pacientes com rinite alérgica apresentam maior grau de hiper-reatividade nasal do que controles, evidenciado pela menor necessidade de histamina para induzir congestão nasal (média 0,72 mg/ml versus 2,4 mg/ml, $p < 0,001$)⁴. Após o tratamento com corticosteróide tópico nasal, houve redução acentuada da hiper-reatividade nasal, com incremento significativo nas concentrações de histamina necessárias para induzir congestão nasal (média 0,72 mg/ml pré versus 2,60 mg/ml pós, $p < 0,001$)⁴.

Surpreendentemente, muito pouco já foi relato sobre a presença de sintomas extra-nasais durante e após os TPN. Diversos autores já relataram resultados conflitantes sobre os sintomas respiratórios baixos e o comportamento dos valores de função pulmonar após TPN de pacientes com rinite alérgica. Jean *et al.*, realizaram TPN específico em 106 crianças alérgicas ao *Dermatophagoides pteronyssinus* (Jean 1998). Na avaliação imediata, esses autores não observaram tosse, dispnéia ou alteração dos valores de função pulmonar, tanto no grupo com, quanto no grupo sem asma. Boa parte dos asmáticos, entretanto, apresentou manifestação tardia de tosse¹⁴.

Wang *et al.*, avaliaram a resposta ao TPN com *Blomia tropicalis* em 20 adultos com rinite alérgica persistente⁶. Dos cinco pacientes que apresentavam asma, um apresentou queda de 37% do VEF₁ após trinta minutos da provocação e três apresentaram sintomas tardios⁶. Resultado semelhante também foi encontrado no estudo publicado por Marcucci *et al.*, onde 20% dos pacientes com rinite alérgica e asma apresentaram sinais de broncoespasmo e queda de função pulmonar após TPN com ácaros¹⁵. Há quase uma década, Braunstahl *et al.* demonstraram que provocação nasal com alérgenos em pacientes com rinite alérgica, mas sem asma, era capaz de induzir síntese de moléculas de adesão e eosinofilia na mucosa brônquica¹⁶. Esses pacientes também apresentaram redução dos valores médios de pico de fluxo expiratório e alguns sintomas respiratórios, como tosse e sibilos¹⁶. Por outro lado, Kirmaz *et al.*, realizaram TPN específico (pólen) e inespecífico (metacolina) em pacientes com rinite alérgica sazonal, sem asma, e em controles⁷. Nenhuma alteração de função pulmonar foi encontrada após os TPN com pólen, mas houve queda significativa de diversos parâmetros após as provocações com metacolina, nos dois grupos avaliados⁷.

Esses resultados, porém, dificilmente podem ser comparados aos obtidos no presente estudo, pelas marcantes diferenças nos métodos e nas populações avaliadas. Diversos estudos com TPN com histamina não citam em seus resultados a presença, ou não, de desencadeamento de sintomas respiratórios baixos ou de queda dos valores de função pulmonar¹⁷⁻²⁰, deixando dúvidas se tais eventos não ocorreram ou simplesmente não foram pesquisados. Alguns estudos com monitoramento de função pulmonar durante TPN com histamina não relatam queda dos valores mensurados após a provocação^{21,22}. Em nosso estudo, queda de VEF₁ igual ou superior a 7% foi observada em sete (22%) TPN de pacientes com rinite alérgica, todos asmáticos. O ponto de corte (7% de queda), arbitrariamente escolhido, talvez tenha sido de pouca relevância clínica, uma vez que apenas um paciente apresentou sintomas de broncoespasmo, com 19% de redução de seu VEF₁ basal. Nos outros seis casos, a queda observada foi igual ou inferior a 10%, sem sintomas associados. De qualquer forma, a que-

da em 7% do VEF₁ dificilmente será explicada pela variabilidade da técnica (espirometria) e provavelmente reflita redução efetiva do calibre brônquico.

A presença de fase tardia, com indução de sintomas várias horas após a provocação parece ser mais comum nas provocações específicas, sendo muito raramente descrita nas inespecíficas. Mesmo não realizando uma avaliação formal para tanto, os pacientes desse estudo foram orientados a contatar algum membro da equipe em caso de sintomas tardios, fato que não ocorreu. A presença concomitante de asma é apontada pela maioria dos estudos como fator de risco para queda de função pulmonar e desenvolvimento de sintomas respiratórios baixos^{6,14-15}. Esse fato pode ser comprovado em nosso estudo. A variação de função pulmonar observada nos asmáticos foi significativamente superior a dos não asmáticos (figura 1). Além disso, a presença de tosse, observada em um quinto das provocações realizadas, foi desencadeada, em sua maioria, em pacientes com rinite alérgica e asma associada (9 dos 12 eventos observados). Esse sintoma provavelmente deve ter sido desencadeado pelas alterações de função pulmonar encontradas, significativamente maiores do que nos testes em que não se observou tosse. Já se verificou também que a provocação nasal com histamina potencializa o reflexo de tosse em pacientes com rinite alérgica, mas não em controles²³.

O desencadeamento de sintomas oculares e faríngeos, durante TPN, é comumente observado, sendo inclusive parte de diversos escores de sintomas propostos^{2,22}. Já foi demonstrado que a instilação de histamina na mucosa nasal é capaz de induzir, por via reflexa, prurido e lacrimação ocular em pacientes com rinite alérgica²⁴. Esse reflexo naso-ocular também é observado após provocação específica com alérgenos e é inibido pelo tratamento com corticosteroide tópico nasal²⁵. Em nosso estudo 30% dos TPN induziu sintomas oculares, a grande maioria no grupo com rinite alérgica. Nesse grupo, dos 14 TPN com sintomas oculares, 10 (71,4%) ocorreram antes do tratamento com mometasona tópica e apenas 4 após, corroborando a ação dessa classe de medicamento na inibição do reflexo naso-ocular. Foi interessante observar que a indução de sintomas oculares foi mais comum nos pacientes que apresentam mais sintomas de rinite alérgica (figura 2), sugerindo que a gravidade da rinite alérgica deve contribuir nesse processo.

Em conclusão, pudemos documentar que os TPN com histamina são seguros, não observando nenhuma reação adversa grave em 60 testes realizados. Queda dos valores de função pulmonar e sintomas respiratórios baixos podem ocorrer, particularmente em pacientes com asma. Desta forma, recomendamos que a função pulmonar seja rotineiramente monitorada. A indução de sintomas faríngeos e oculares é comum nesses testes e raramente se observa sintomas em outros órgãos.

Referências

- Litvyakova L, Baraniuk J. Nasal provocation testing: a review. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:355-65.
- Gosepath J, Amedee R, Mann W. Nasal provocation testing as an international standard for evaluation of allergic and non-allergic rhinitis. *Laryngoscope* 2005;115:512-6.
- Giannico R, Oliveira CA, Solé D, Naspitz CK. Non-specific nasal provocation in children with chronic allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:110-6.
- Wandalsen G, Mendes AI, Solé D. Objective improvement in nasal congestion and nasal hyper-reactivity with use of nasal steroids in persistent allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2010;24:e32-36.
- Andersson M, Greiff L, Svensson C, Persson C. Methods for testing nasal responses in vivo: a critical review. *Acta Otolaryngol* 1999;115:705-13.
- Wang D, Goh D, Ho A, Chew F, Yeoh K, Lee B. The upper and lower airway responses to nasal challenge with house-dust mite *Blomia tropicalis*. *Allergy* 2003;58:78-82.
- Kirmaz C, Degirmenci P, Tunali D, Yuskel H. Lower respiratory tract complications during nasal provocation: nonspecific stimulant or specific allergen. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007;98:524-32.
- Bousquet J, van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):S147-334.
- Clement P, Gordts F. Consensus report on acoustic rhinometry and rhinomanometry. *Rhinology* 2005;43:169-79.
- Malm L, Wijk G, Bachert C. Guidelines for nasal provocations with aspects on nasal patency, airflow, and airflow resistance. *Rhinology* 2000;38:1-6.
- Unno T, Naitoh Y, Sakamoto N, Horigana H. Nasal resistance measured by anterior rhinomanometry. *Rhinology* 1986;24:49-55.
- I Consenso Brasileiro sobre espirometria. *J Pneumol* 1996;22:105-164.
- Polgar G, Promadhat V. Pulmonary function testing in children techniques and standards. Philadelphia: WB Saunders, 1971.
- Jean R, Rufin P, Pfister A, Landais P, Waernessyckle S, de Blic J *et al.* Diagnostic value of nasal provocation challenge with allergens in children. *Allergy* 1998;53:990-4.
- Marcucci F, Passalacqua G, Canonica G, Frati F, Salvatori S, Di Cara G *et al.* Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: an age and allergen exposure-related phenomenon. *Resp Med* 2007;101:1600-8.
- Braunstaal G, Overbeek S, Kleijman A, Prins J, Hoogsteden H, Fokkens W. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
- Wilson A, Sims E, Orr L, Robb F, Lipworth B. An evaluation of short-term corticosteroid response in perennial allergic rhinitis using histamine and adenosine monophosphate nasal challenge. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55:354-9.
- van Wijk R, Mulder P, Dieges P. Nasal provocation with histamine in allergic rhinitis patients: clinical significance and reproducibility. *Clin Exp Allergy* 1989;19:293-8.
- Parvez L, Hilberg O, Vaidya M, Noronha A. Nasal histamine challenge: a reproducible model of induced congestion measured by acoustic rhinometry. *Rhinol Suppl* 2000;16:45-50.
- Larivée Y, Leon Z, Salas-Prato M, Ganeva E, Desrosiers M. Evaluation of the nasal response to histamine provocation with acoustic rhinometry. *J Otolaryngol* 2001;30:319-23.
- Barreto B, Daher S, Naspitz C, Solé D. Specific and non-specific nasal provocation tests in children with perennial allergic rhinitis. *Allergol et Immunopathol* 2001;29:255-63.
- Fernandes F, Solé D, Naspitz C, Muñoz-Lopez F. Diagnostic value of nasal provocation testing and rhinomanometry in allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1996;6:184-8.
- Plevkova J, Brozmanova M, Pecova R, Tatar M. Effects of intranasal histamine on the cough reflex in subjects with allergic rhinitis. *J Physiol Pharmacol* 2005;56(Suppl 4):185-95.
- Baroody F, Foster K, Markaryan A, de Tineo M, Naclerio R. Nasal ocular reflexes and eyes symptoms in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100:194-9.
- Baroody F, Shenaq D, de Tineo M, Wang J, Naclerio R. Fluticasone furoate nasal spray reduces the nasal-ocular reflex: a mechanism for the efficacy of topical nasal steroids in controlling allergic eye symptoms. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1342-8.

Correspondência:
Gustavo F. Wandalsen
Rua dos Otonis 725
04025-002 - São Paulo - SP
Email: gfwandalsen@uol.com.br