

Novas perspectivas para a abordagem da inflamação na rinite e na asma: uma atualização

New perspectives for the assessment of inflammation in asthma and rhinitis: a review

**José Elabras Filho¹, Sérgio D. Dortas Jr.², Solange O. R. Valle³,
Adriane R. R. Neves⁴, Patrícia G. Flores⁴, Alfeu T. França⁵**

Resumo

A maior parte dos pacientes com asma tem rinite, e esta é considerada um fator de risco independente para a asma. Esta inter-relação pode ser vista como manifestação de uma mesma doença em compartimentos distintos. Apesar das inúmeras evidências desta associação, seu mecanismo ainda não está por completo elucidado, abrindo possibilidades e perspectivas para novos estudos, principalmente no que tange a aspectos etiopatogênicos e terapêuticos. Além dos estudos de avaliação clínico-epidemiológica, os estudos experimentais são fundamentais para um melhor entendimento destes mecanismos. Descrevemos as diversas técnicas que têm sido utilizadas para a melhor compreensão desta complexa interação.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(1):12-18: Asma, rinite, inflamação.

Abstract

Most asthmatic patients present rhinitis, the latter being an independent risk factor for asthma. This interrelation could be seen as manifestation of one disease in different compartments. However uncountable evidences for this association have been shown, the mechanisms are not completely elucidated, opening possibilities for new trials, mainly in etiopathogenesis and therapeutics. Besides that, experimental studies are extremely important to explain these mechanisms. We describe those different techniques being used for a better understanding of this complex interaction.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2011; 34(1):12-18: Asthma, Rhinitis, Inflammation.

Introdução

A maior parte dos pacientes com asma tem rinite, e esta é considerada um fator de risco independente para a asma. A presença de rinite pode aumentar a chance para o desenvolvimento de asma em até três vezes, em pacientes atópicos e não atópicos. O tratamento precoce da rinite parece prevenir o desenvolvimento da asma. Esta interrelação pode ser vista como manifestação de uma mesma doença em compartimentos distintos. Um fator de inicialização comum seria a da própria reação alérgica em ambos, na maior parte das vezes mediada por IgE. A seguir haveria uma reação inflamatória sistêmica, mediada pelas diversas

citocinas, com participação ativa da medula óssea, com a produção e ativação de neutrófilos e eosinófilos. A perda da função protetora nasal que ocorre em pacientes com rinite, também pode ser um fator colaborador para as manifestações de asma¹⁻⁵.

Em relação à gravidade da asma, em pacientes com asma não atópica, a presença de rinite também se correlacionou com uma maior gravidade clínica e déficit funcional pulmonar⁶.

Pacientes com asma e rinite parecem diferir clinicamente dos que tem asma isolada. A presença de tosse seria até

1. Mestre em Imunologia Clínica - Faculdade de Medicina - Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ). Professor assistente - Faculdade de Medicina - UFRJ - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Serviço de Imunologia Clínica.
2. Mestrando do Programa de Pós-graduação em Clínica Médica - Faculdade de Medicina - UFRJ - Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Serviço de Imunologia Clínica.
3. Mestre em Imunologia Clínica - Faculdade de Medicina - UFRJ. Médica do Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - Serviço de Imunologia Clínica.
4. Mestre em Imunologia Clínica - Faculdade de Medicina - UFRJ.
5. Livre docente - Faculdade de Medicina - UFRJ.

Artigo submetido em 31.01.2011, aceito em 22.03.2011.

três vezes mais frequente nesses casos⁴. O controle da rinite também parece favorecer o controle da asma, reduzindo exacerbações, visitas a emergências e hospitalizações. É recomendado o tratamento conjunto de ambas as enfermidades. Opções terapêuticas que possam permitir o seu controle simultâneo podem oferecer vantagens relacionadas ao custo e à tolerabilidade do tratamento. Dentre estas alternativas terapêuticas se encontram a imunoterapia específica, os antagonistas de receptores de leucotrienos, os anti-histamínicos e a anti-IgE^{2,3,7-9}.

Nos pacientes com asma, a rinite deve ser pesquisada rotineiramente, e nos pacientes com rinite o inverso também deve ser questionado. Isto inclui tanto uma avaliação clínica pela história e exame físico, quanto uma avaliação funcional pulmonar quando possível¹⁻⁵.

Apesar das inúmeras evidências da associação entre asma e rinite, seu mecanismo ainda não está por completo elucidado, abrindo possibilidades e perspectivas para novos estudos, principalmente no que tange a aspectos etiopatogênicos e terapêuticos³. Além dos estudos de avaliação clínico-epidemiológica, os estudos experimentais são fundamentais para um melhor entendimento desta complexa interação, e para uma melhor avaliação das diversas intervenções terapêuticas disponíveis e por advir. Daí a necessidade de revermos as diversas formas de avaliação laboratorial do processo inflamatório, tanto do compartimento pulmonar quanto do nasal e integrarmos os mesmos, colaborando para as pesquisas a serem desenvolvidas neste fascinante processo patogênico.

Perspectivas de estudo para o compartimento pulmonar

Provas de função pulmonar

As medidas da função pulmonar fornecem a confirmação do diagnóstico de asma, avaliação da gravidade da limitação ao fluxo aéreo, além de sua reversibilidade e variabilidade. A espirometria é o método de escolha na determinação da limitação ao fluxo de ar e estabelecimento do diagnóstico de asma. São indicativos de asma: obstrução das vias aéreas caracterizada por redução do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) inferior a 80% do previsto e da sua relação com a capacidade vital forçada (CVF) inferior a 75% em adultos e de 86% em crianças; obstrução ao fluxo aéreo, que desaparece ou melhora significativamente após o uso de broncodilatador (aumento do VEF₁ de 7% em relação ao valor previsto e de 200 ml em valor absoluto, após inalação de beta-2 agonista de curta duração). Vale ressaltar que a limitação ao fluxo aéreo sem resposta ao broncodilatador em teste isolado não deve ser interpretada como obstrução irreversível das vias aéreas. Aumentos no VEF₁ superiores a 20% e excedendo a 250 ml de modo espontâneo no decorrer do tempo ou após intervenção com medicação controladora (ex., prednisona 30 a 40 mg/dia VO, por duas semanas) são compatíveis com asma¹⁰.

Em indivíduos sintomáticos com espirometria normal e ausência de reversibilidade demonstrável ao uso de bronco-

dilatador, o diagnóstico pode ser confirmado pela demonstração de hiperresponsividade das vias aéreas. As medidas de hiperresponsividade refletem a sensibilidade ou facilidade com que as vias aéreas reagem aos estímulos externos que podem causar sintomas de asma e os resultados do teste são usualmente expressos como a concentração (ou dose) provocadora do agonista utilizado em causar uma queda significativa no VEF₁ (por convenção \geq a 20%). Podem ser utilizados agentes broncoconstritores (metacolina, histamina, carbacol) com alta sensibilidade e alto valor preditivo negativo. Doses crescentes destes são administradas até se obter uma queda significativa do VEF₁. Os pacientes com hiperresponsividade brônquica têm uma queda significativa do VEF₁ com baixas concentrações do agente provocador^{10,11}.

Muitos pacientes com rinite apresentam hiperresponsividade brônquica, entretanto em um grau significativamente menor do que na asma^{3,12}. Mete et al. concluíram que parece existir uma correlação entre o número de alérgenos a que o indivíduo com rinite é sensível, com o grau de hiperreatividade brônquica à metacolina¹³.

Lavado broncoalveolar

O lavado broncoalveolar continua sendo utilizado na avaliação do processo inflamatório da asma, e também da sua interação com a rinite. O exame consiste na infusão de alíquotas de solução salina através do canal de um broncofibroscópio e recuperadas após aspiração. O material a seguir é processado e avaliado do ponto de vista citopatológico e em relação a mediadores inflamatórios¹¹. Crimi et al. avaliaram o lavado broncoalveolar de pacientes com asma e rinite e observaram, após teste de provocação com alérgenos, um aumento de eosinófilos e de proteína catiônica eosinofílica (PCE), com um decréscimo da concentração de macrófagos¹¹.

A broncoscopia, entretanto, é um exame invasivo, de maior custo e necessidade operacional, e passível de complicações respiratórias e sistêmicas de maior gravidade, e vem sendo substituído gradualmente pelo escarro induzido^{14,15}.

Escarro induzido

O escarro induzido vem sendo utilizado desde 1992 na avaliação do processo inflamatório da asma. Tem como vantagens sobre o lavado broncoalveolar o fato de ser não invasivo e poder ser utilizado em estudos de larga escala¹⁴. Consiste na nebulização, por nebulizador ultrasônico, de salina hipertônica, com concentração variável de 0,9 a 7%, seguida da expectoração espontânea do paciente. O escarro é processado, centrifugado e o sobrenadante utilizado para o estudo de diversos mediadores inflamatórios como PCE, citocinas e histamina; e o precipitado celular, após preparo em citocentrífuga, para estudos citológicos¹⁴.

No Serviço de Imunologia Clínica do HUCFF-UFRJ, realizamos a coleta do escarro induzido para pesquisas clínicas. Utilizamos nebulizador conectado a tubo tipo traqueia e máscara, e realizadas inalações com solução salina a 2%, 3% e 4% por um período de 7 minutos cada. Sendo colhido material após cada inalação.

Alterações da mucosa respiratória após provocação com alérgenos, outrora avaliados por broncoscopia, também podem ser feitos através de escarro induzido. Boulay et al. estudaram no escarro induzido de pacientes com rinite e asma o percentual de eosinófilos e a dosagem de PCE. Após a provocação com alérgenos, observaram nestes casos um aumento somente na contagem de eosinófilos¹⁵.

O escarro induzido também vem sendo utilizado na avaliação da gravidade da asma. Shannon et al. observaram maior neutrofilia, maior expressão de IL-8 e IFN- γ , e menor expressão de IL-4 no escarro induzido de pacientes com asma grave (n=24) quando comparados ao escarro de pacientes com asma moderada (n=26)¹⁶.

Em pacientes com rinite, mesmo sem clínica de asma, vêm sendo observadas alterações inflamatórias em relação a pacientes controles. Estes achados reforçariam as hipóteses de um processo inflamatório comum na asma e na rinite, justificando a presença de inflamação brônquica sem clínica e alterações funcionais em um grau típico de asma nesses pacientes³.

Óxido nítrico

O óxido nítrico (NO) é sintetizado pela óxido nítrico sintase (NOS), que promove a oxidação do nitrogênio da guanidina presente na L-arginina na presença de oxigênio molecular. É um mediador endógeno envolvido tanto nas respostas fisiológicas quanto patológicas. Existem três isoformas principais da enzima, expressas de modo constitutivo: a óxido nítrico sintase neuronal (nNOS), a óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e uma isoforma induzível (iNOS). As citocinas inflamatórias aumentam a expressão da forma induzível iNOS, gerando NO intra e extracelular. O radical NO possui diferentes papéis na fisiologia e fisiopatologia do sistema vascular:^{17,18}

- NO gerado por eNOS funciona como *fator de relaxamento derivado do endotélio* (EDRF), responsável pela mediação do relaxamento da musculatura lisa vascular;
- NO em concentrações fisiológicas funciona como mensageiro intracelular;
- NO previne a aderência e a agregação plaquetárias em locais de lesão vascular, reduz o recrutamento leucocitário e carrega radicais de oxigênio;
- A produção excessiva de NO resulta na geração de moléculas citotóxicas^{17,18}.

A dosagem do óxido nítrico (NO) exalado já vem sendo bastante utilizada na monitorização não invasiva do processo inflamatório da asma, estando elevada em pacientes com asma não controlada. São utilizados analisadores específicos de NO, inclusive já estando disponíveis modelos portáteis^{19,20}.

Além da dosagem de óxido nítrico, no condensado expirado, também pode ser dosado o pH, que tende a ficar ácido de forma proporcional ao grau da inflamação do aparelho respiratório, sendo mais um parâmetro da atividade inflamatória na asma^{19,21}.

Temperatura do ar exalado

Recentemente, a medida da temperatura do ar exalado (TAE) está sendo utilizada como método para monitorização de pacientes com asma não controlada. A asma não controlada, principalmente nas exacerbações, é acompanhada pela elevação da TAE. Melo et al. avaliaram a TAE em 9 pacientes com asma não tratada, e observaram redução significativa desta após instituição da terapia específica²².

Noble et al. observaram um aumento significativo da TAE ao comparar asmáticos (n=23) com controles saudáveis (n=18). Este aumento foi proporcional a contagem de eosinófilos no escarro induzido dos asmáticos²³.

Perspectivas de estudo para o compartimento nasal

Lavado nasal

A introdução de fluido na cavidade nasal e sua recuperação após tempo predeterminado têm sido utilizadas para investigar os eventos intraluminais e na mucosa nasal que ocorrem na rinite. Este processo é denominado lavado nasal. É uma técnica não-invasiva, bem tolerada, de fácil realização, podendo ser repetida em curtos períodos. O fluido recuperado pode ser utilizado na determinação de fatores solúveis, para avaliar as alterações na ativação celular, secreção glandular, e permeabilidade vascular²⁴⁻²⁶.

Através desta técnica, grande conhecimento foi obtido no que concerne aos mecanismos subjacentes às respostas inflamatórias nasais, imediatas e tardias, após provocação intranasal com alérgeno^{27,28}. Do mesmo modo, o lavado nasal tem sido recuperado antes e após uma série de estímulos, incluindo a histamina, bradicinina, capsaicina, metacolina, e substância P, para verificar o efeito destas sobre a vasculatura nasal, secreção glandular, e recrutamento e ativação celular²⁹.

Nikasinovic-Fournier et al. sugerem que o lavado nasal pode ser utilizado como ferramenta de acessibilidade a inflamação, pois apresenta reprodutibilidade correta; e poderia ajudar na distinção entre fumantes pesados e não fumantes³⁰.

Diversas técnicas têm sido utilizadas para instilar e recuperar fluido da cavidade nasal a partir da utilização de solução fisiológica, geralmente NaCl a 0,9%. O método clássico é o descrito por Naclerio et al.³¹. No nosso Serviço (HUCFF-UFRJ), o lavado nasal é obtido com o paciente sentado, com a cabeça fletida para trás, instilando-se 5 ml de soro fisiológico 0,9% estéril em cada narina, em temperatura ambiente de 22 a 28 °C. A perda posterior de fluido é reduzida ao solicitar o paciente para fechar o palato mole e prender a respiração durante o período de retenção nasal do mesmo. Após reter a solução por 10 segundos, o fluido é assoado suavemente e recolhido em recipiente plástico universal estéril de 30 ml. Caso o volume recolhido seja inferior a 5 ml, todo o procedimento é repetido. Após a medição do volume do fluido nasal recuperado em recipiente graduado, a amostra é centrifugada a 4 °C, a 600 g por 20 minutos para sedimentar o "pellet" celular e permitir que o sobrenadante seja alíquotado (0,5-1,0

mL). As alíquotas são colocadas em tubos de propileno apropriados, e congelados a $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Uma série de mediadores, citocinas, e quimiocinas têm sido medidas no lavado nasal. A medida de histamina no lavado nasal demonstrou-se desapontadora como marcador da atividade da doença. Diversos estudos falharam em encontrar concentrações elevadas de histamina no lavado nasal tanto na rinite alérgica sazonal (SAR) quanto na rinite alérgica perene (PAR) quando uma única amostra é adquirida em comparação com controles saudáveis^{32,25}. A histamina é rapidamente metabolizada pelas histaminases e pela N-metil transferase. Levando em consideração essa afirmativa, outros marcadores da desgranulação mastocitária, como a triptase e PGD₂, são os melhores biomarcadores da ativação de mastócitos. Há descrição de níveis elevados, tanto de triptase quanto de PGD₂, no lavado nasal de pacientes com SAR e PAR em comparação com os controles²⁵.

Os eosinófilos são células características da doença alérgica nasal. São encontrados níveis elevados de marcadores de ativação de eosinófilos, PCE, e peroxidase eosinofílica (PXE) no lavado nasal, um indicador da ativação eosinofílica^{33,34}. Os leucotrienos cisteínicos (CysLTs), LTC₄, LTD₄, e LTE₄, podem derivar de uma grande gama de tipos celulares, incluindo mastócitos, basófilos, e eosinófilos. Níveis elevados dos leucotrienos, principalmente LTB₄ e LTC₄, no lavado nasal têm sido relatados em pacientes com SAR e PAR^{33,34}.

Citocinas relevantes para o recrutamento de eosinófilos (GN-CSF, IL-3, IL-5) e quimiocinas (eotaxina, RANTES) ligadas a esse processo têm sido dosadas no lavado nasal de paciente com rinite antes e após provocação nasal com alérgenos. Salib et al. demonstraram, através da dosagem de eotaxina-1 no lavado nasal, a importância desta quimiocina no influxo de eosinófilos para a mucosa nasal em pacientes com RA³⁵.

Devido a muitos mediadores agirem na vasculatura nasal para promover exsudação de proteínas plasmáticas, a medida de marcadores deste processo, como por exemplo, a albumina e $\alpha 2$ -macroglobulina, poderiam refletir o processo inflamatório local²⁹.

Citologia nasal

O estudo da citologia nasal é utilizado para orientar a distinção de rinopatias inflamatórias e não-inflamatórias; distinguir entre rinite alérgica, não-alérgica e infecciosa; distinguir entre infecção viral e bacteriana; acompanhar a evolução de uma doença; e acompanhar a resposta ao tratamento. A medida das alterações na citologia nasal pode também garantir informação confiável sobre outras partes menos acessíveis do sistema respiratório, pois as mucosas das vias aéreas superiores e inferiores, como também das cavidades paranasais, podem estar acometidas na doença alérgica²⁹.

Várias técnicas já foram descritas para a coleta de material para citologia nasal: biópsias, esfregaço com cotonete, esfregaço por escova, lavado, assoado e curetagem. Também existem relatadas uma enorme heterogeneidade de técnicas de processamento e quantificação celular das amostras^{36,41}.

Biópsia: é o método considerado padrão ouro, dando informações sobre a histologia da mucosa e também sobre a da submucosa. Entretanto é considerada traumática e de realização mais complexa, pois necessita de anestesia local, de material específico de maior custo, como fórceps de biópsias, e pode ter complicações, principalmente dor e sangramento^{36,42-46}.

Assoado: consiste em assoar as narinas em papel tipo "manteiga" ou "celofane", e após secagem, coloração e leitura microscópica. As células a serem contadas são somente as presentes nas secreções e podem refletir uma população celular diferente da coletada do epitélio. Outra desvantagem desta técnica é que muitas crianças e pacientes com alterações nasais não são capazes de produzir amostra adequada da secreção⁴⁷.

Escovado/curetagem nasal: consiste na utilização de cureta própria (Rhinoprobe®; ASI, Springville, Utah) ou pequena escova de nylon - similar as que são rotineiramente utilizadas e padronizadas para colpocitologia (citologia do colo uterino) - para a obtenção de material celular nasal, sob inspeção visual direta⁴⁸. Uma amostra tanto das secreções quanto do epitélio nasal pode ser facilmente obtida ao se coletar na superfície do terço médio do corneto inferior. As vantagens desse método incluem a especificidade do local da amostra, trauma mínimo sem a necessidade de anestesia, facilidade de repetição, e adequabilidade das amostras a qualquer idade e em todas as condições nasais. A adequabilidade das amostras é melhor com o escovado nasal que com as secreções assoadas. Além disso, permite um melhor estudo dos eventos celulares que o lavado, podendo ter resultados semelhantes à biópsias, quando estudado somente o epitélio³⁶. Uma outra técnica de coleta de células da superfície nasal inclui o uso de cotonetes de algodão. Esta técnica tem a desvantagem de que as células podem fixar-se na superfície do algodão e, assim, não serem transferidas para as lâminas. Deste modo, o escovado apresenta amostras quantitativamente superiores⁴⁹.

Lavado nasal: a coleta é realizada após a instilação de 2,5 a 5 ml de solução salina (soro fisiológico 0,9%) em cada cavidade nasal, com a cabeça do paciente fletida para trás durante o fechamento do palato mole. O fluido expelido é centrifugado e o "pellet" celular recuperado é ressuspenso para permitir que as células sejam contadas em um hemocitômetro e a contagem diferencial pode ser realizada em lâminas de citocentrífuga. Os eosinófilos são facilmente identificáveis nas lâminas de lavado nasal³⁵.

No Serviço de Imunologia do Hospital Clementino Fraga Filho (HUCFF-UFRJ), as lâminas são coradas pelo método Diff-Quick; porém outros métodos podem ser realizados: Hansel, Wright-Giemsa, Papnicolau, etc. Depois de realizada a coloração, o citograma nasal deve ser visualizado em grande aumento (imersão em óleo, $\times 1.000$), e calculado o percentual de leucócitos específicos.

Biópsia de mucosa

As biópsias nasais têm sido utilizadas extensivamente nos últimos 15 anos tanto em estudos por imunohistoquímica quanto por hibridização "in situ" (ISH). Estes estudos

forneceram informações sobre a estrutura normal e a população celular da mucosa nasal. Além disso, foram utilizadas para avaliar o efeito de doenças como a PAR e SAR sobre a arquitetura nasal normal^{50,51}.

O exame do perfil de citocinas nasais de pacientes com SAR e PAR, em exames de biópsia nasal por (ISH), identifica um balanço de citocinas a favor da resposta Th2 com aumento de mRNA de IL-5, GM-CSF, IL-4 e IL-13^{52,53}.

Embora o lavado, escovado e assoado nasais permitam a avaliação do processo inflamatório nasal, somente a biópsia nasal permite o estudo de células de todas as camadas da mucosa do nariz e do estado de ativação celular da via aérea, como por exemplo, do endotélio vascular²⁹.

A metodologia para sua coleta precisa ser melhor padronizada. O sítio de coleta mais comumente empregado é a superfície inferior do corneto inferior, 1 a 2 cm posterior da sua inserção anterior na parede lateral nasal²⁹. Uma potencial desvantagem da biópsia nasal é que as amostras obtidas são pequenas (2,5 mm), e os dados gerados geralmente originam-se de um número limitado de secções da biópsia. Como consequência, existe uma dificuldade de prever a área tecidual que deve acessada para se obter meio com limite de confiança aceitável²⁹.

Óxido nítrico

As vias aéreas superiores geram concentrações de NO mais elevadas que as vias aéreas inferiores^{17,18}. As funções fisiológicas do NO nasal são desconhecidas. Entretanto, as altas taxas encontradas nos seios paranasais são suficientes para exercer um efeito antibacteriano e antiviral, talvez garantindo a esterilidade dos seios²⁹.

As grandes quantidades de NO e derivados pro-oxidantes, como por exemplo peroxinitrito, produzido por iNOS na cavidade nasal pode promover inflamação nasal através de lesão tecidual, e também através do recrutamento de eosinófilos, promoção de congestão vascular, e aumento de secreção nasal²⁹.

Mais recentemente, a medição do NO nasal foi proposta, como um método não-invasivo para avaliação da inflamação, assim como o NO exalado na asma. Alterações evidentes ocorrem nas concentrações de NO nasal exalado em pacientes com rinite alérgica ativa. Técnicas para a medida do NO nasal têm sido relatadas, o que reflete o interesse crescente nessas medições. A medida do NO nasal mostra-se uma técnica promissora, porém há necessidade de novos estudos, mais específicos, para verificar como essa medida se correlaciona com outros métodos de avaliação da inflamação nasal²⁹.

Função nasal

A obstrução nasal expressa um transtorno funcional importante, com alteração da dinâmica aérea, a qual conduz a uma profunda alteração das funções termorreguladoras da via aérea superior, com diminuição de sua capacidade de umidificar o ar inspirado e redução da eficácia de sua função de filtro⁵⁴.

Considerando as circunstâncias descritas, se verifica claramente a necessidade de estudar a obstrução nasal. Dentre as técnicas descritas podemos citar a fotodocumentação vídeoendoscópica, rinomanometria, *peak-flow* nasal e rinometria acústica.

Fotodocumentação vídeoendoscópica: na fotodocumentação vídeoendoscópica, um endoscópio rígido ou flexível é conectado a uma câmera colorida (analgica ou digital). O operador passa o telescópio, e é realizada uma gravação da área de interesse. As cores e a visualização podem variar de uma consulta para outra em consequência da iluminação, posicionamento, e da câmera⁵⁵.

Rinomanometria: a rinomanometria pode ser definida de diversas maneiras: "Técnica destinada a registrar por meios instrumentais as variações de pressão que são produzidas no interior das fossas nasais decorrente dos movimentos respiratórios"; "Estudo das resistências das vias aéreas, ao nível das fossas nasais"; "Técnica de medida do fluxo aéreo nasal e das pressões durante a respiração", segundo o *Committee Report on Standardization of Rhinomanometry*, 1984⁵⁰. A técnica se baseia na relação entre pressão e fluxo. Diferentes tipos de rinomanometria utilizando diversos métodos para medida da pressão nasal e o fluxo aéreo nasal. A pressão aérea pode ser anterior, posterior ou pós-nasal. O fluxo aéreo nasal pode ser avaliado com um tubo, máscara facial, pletismografia corporal, pneumotacômetro ou um transdutor de pressão. Diversas desvantagens podem ser descritas para essa técnica. A máquina deve ser calibrada para cada uso e a calibração varia com a temperatura e a umidade. O posicionamento dos eletrodos/máscaras requer cooperação do paciente e geralmente é desconfortável.

Peak-flow nasal: o *peak-flow* nasal é realizado através da conexão de uma máscara facial a um medidor de *peak-flow*. O *peak-flow* é então medido durante a inspiração. Os valores absolutos variam consideravelmente de um paciente para o outro. Os valores relativos de um paciente antes e após uma intervenção são bastante confiáveis. Além disso, é uma técnica simples e de baixo custo. Porém, apresenta as desvantagens de não oferecer traçados e depender totalmente da cooperação do paciente⁵¹.

Rinometria acústica: o fundamento desta técnica é o envio de ondas sonoras a cavidade nasal, onde parte é absorvida e parte é refletida: as mudanças de impedância são inversamente proporcionais às diversas secções do objeto atravessado. Com o *software* adequado reconstrói-se o perfil nasal e permite a obtenção dos valores dos volumes no interior das fossas nasais e áreas transversais das cavidades. Entre as vantagens podem ser citadas: não necessita da cooperação do paciente; pode ser utilizada em crianças; oferece uma imagem tridimensional das cavidades nasais. Entre os inconvenientes destacam-se: necessita de peças nasais; se existir uma obstrução nasal importante, pode ser difícil medir as áreas nasais que estão por detrás dela; não possibilita o estudo do cavum; preço elevado do rinômetro acústico (o dobro de um rinomanômetro)⁵⁰.

Referências

1. Togias A. Rhinitis and Asthma: Evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-83.
2. Ibiapina CCI, Sarinho ESC, Cruz Filho AAS, Camargos PAM. Rinite, sinusite e asma: indissociáveis? *J Bras Pneumol* 2006;32:357-66.
3. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S1-S275.
4. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy* 2003;58:691-706.
5. Guerra S, Sherril DL, Martinez FD. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
6. Kanani A, Broder I, Greene J. Correlation between nasal symptoms and asthma severity in patients with atopic and nonatopic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:341-47.
7. Bousquet J, Boushey HA, Busse WW, et al. Characteristics of Patients with Seasonal Allergic Rhinitis and Concomitant Asthma. *Clin Exp Allergy* 2004; 34:897-903.
8. Corren J, Manning BE, Thompson SF. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: A case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-19.
9. Taramarcaz P, Gibson PG. The effectiveness of intranasal corticosteroids in combined allergic rhinitis and asthma syndrome. *Clin Exp Allergy* 2004;34:1883-89.
10. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. Ver Brás alerg imunopatol 2006; 29:222-45.
11. Crimi E, Milanese M, Oddera S. Inflammatory and mechanical factors of allergen-induced bronchoconstriction in mild asthma and rhinitis. *J Appl Physiol* 2001;91:1029-34.
12. Alvarez-Puebla MJ, Garcia-Figueroa BE, Tabar-Purroy AI. Discriminate analysis in allergic rhinitis and asthma: Methacholine dose-response slope allows a good differentiation between mild asthma and rhinitis. *Respir Med* 2003;97:30-36.
13. Mete N, Sin A, Gulbahar O. The determinants of bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004;93:193-99.
14. Scheicher ME, Terra Filho J, Vianna EO. Sputum induction: review of literature and proposal for a protocol. *São Paulo Med J* 2003;121(5):213-19.
15. Bulay ME, Boulet LP. Lower airway inflammatory responses to repeated very-low-dose allergen challenge in allergic rhinitis and asthma. *Clin Exp Allergy* 2002;32:1441-7.
16. Shannon J, Ernst P, Yamauchi Y. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma. *Chest* 2008;133:420-6.
17. al-Ali MK, Howarth PH. Nitric oxide and the respiratory system in health and disease. *Respir Med* 1998;92:701-15.
18. Alving K, Weitzberg E, Lundberg JM. Increased amount of nitric oxide in exhaled air of asthmatics. *Eur Respir J* 1993;6:1368-70.
19. Profita M, La Gruta S, Carpagnano E. Noninvasive methods for the detection of upper and lower airway inflammation in atopic children. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1068-75.
20. Brindicci C, Ito K, Barnes PJ, Kharitonov SA. Differential flow analysis of exhaled nitric oxide in patients with asthma of differing severity. *Chest* 2007;131:1353-62.
21. Ricciardolo FL, Gaston B, Hunt J. Acid stress in the pathology of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:610-19.
22. Melo RE, Popov TA, Solé D. Temperatura do ar exalado, um novo biomarcador no controle da asma: Um estudo piloto. *J Bras Pneumol* 2010;36:693-9.
23. Noble DD, McCafferty JB, Greening AP, Innes JA. Respiratory heat and moisture loss is associated with eosinophilic inflammation in asthma. *Eur Respir J* 2007;29:676-81.
24. Andersson M, Svensson C. Objective monitoring of the allergic inflammatory response of the nasal mucosa in patients with hay fever during natural allergen exposure. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:911-4.
25. Wilson SJ, Lau L, Howarth PH. Inflammatory mediators in naturally occurring rhinitis. *Clin Exp Allergy* 1998;28:220-7.
26. Corne JM, Lau L, Scott SJ, Davies R, Johnston SL, Howarth PH. The relationship between atopic status and IL-10 nasal lavage levels in the acute and persistent inflammatory response to upper respiratory tract infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1101-7.
27. Raulf-Heimsoth M, Wirtz C, Papenfuss F, Baur X. Nasal lavage mediator profile and cellular composition of nasal brushing material during latex challenge tests. *Clin Exp Allergy* 2000;30:110-21.
28. Terada N, Hamano N, Kim WJ, Hirai K, Nakajima T. The kinetics of allergen-induced eotaxin level in nasal lavage fluid: its key role in eosinophil recruitment in nasal mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:575-9.
29. Howarth PH, Persson CG, Meltzer EO, Jacobson MR, Durham SR, Sikoff PE. Objective monitoring of nasal airway inflammation in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:S414-41.
30. Nikasinovic-Fournier L, Just J. Nasal lavage as a tool for the assessment of upper-airway inflammation in adults and children. *J Lab Clin Med* 2002;139:173-80.
31. Naclerio RM, Meier HL, Kagey-Sabotka A, Adkinson NF, Meyers DA, Norman PS, et al. Mediator release after nasal airway challenge with allergen. *Am Rev Respir Dis* 1983;128:597-602.
32. Di Lorenzo G, Mansueto P. Allergic rhinitis to grass pollen: measurement of inflammatory mediators of mast cell and eosinophils in native nasal fluid lavage and in serum out of and during pollen season. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:832-7.
33. Volovitz B, Osur SL, Berstein JM, Ogra PL. Leukotriene C4 release in upper respiratory tract mucosa during natural exposure to ragweed in ragweed-sensitive children. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:414-8.
34. de Graaf-in T, Veld C, Garrelds IM, Koenders S, van Wijk R. Relationship between nasal hyperreactivity, mediators and eosinophils in patients with perennial allergic rhinitis and controls. *Clin Exp Allergy* 1996;26:903-8.
35. Salib RJ, Lau LC, Howarth PH. Nasal lavage fluid concentrations of eotaxin-1 (CCL11) in naturally occurring allergic rhinitis: relationship to disease activity, nasal luminal eosinophil influx, and plasma protein exudation. *Clin Exp Allergy* 2005;35:995-1002.
36. Pipkorn U, Karlsson G. Methods for obtaining specimens from the nasal mucosa for morphological and biochemical analysis. *Eur Respir J* 1988;1:856-62.
37. Prat J, Xaubert A, Mullol J. Immunocytologic analysis of nasal cells obtained by nasal lavage: a comparative study with a standard method of cell identification. *Allergy* 1993;48:587-91.
38. Blasky CA, Watt J, Quinn T. Nasal lavage cellularity, grain dust, and airflow obstruction. *Chest* 1996;109:1086-92.
39. Cruz AA, Carvalho EM. Citologia nasal quantitativa simplificada. *Rev bras alerg imunopatol* 1997;20:56-74.
40. Chanez P, Vignola AM, Vic P. Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:588-95.
41. Sacco O, Iantero S, Scarso L et al. Modulation of HLA-DR antigen and ICAM-1 molecule expression on airway epithelial cells by sodium nedocromil. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83:49-54.
42. Godthelp T, Holm AF, Fokkens WJ, Doornenbal P, Mulder PGH, Hoefsmit ECM, et al. Dynamics of nasal eosinophils in response to a nonnatural allergen challenge in patients with allergic rhinitis and control subjects; a biopsy and brush study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:800-11.
43. Santos MA, Lerner AP, Castro FM. Diagnóstico clínico e laboratorial das rinites alérgicas. Rinite alérgica. Brasil: Lemos Editorial; 1997. 296 p.
44. Ingels K, Durdurez JP. Nasal biopsy is superior to nasal smear for finding eosinophils in nonallergic rhinitis. *Allergy* 1997;52:338-41.
45. Druce HM. Allergic and nonallergic rhinitis. *Allergy Principles and Practice*. St. Louis: Mosby; 1998. 1249 p.

46. Jacobson MR, Juliusson S, Lowhagen O, Balder B, Kay AB, Durham SR. Effect of topical corticosteroids on seasonal increase in epithelial eosinophils and mast cells in allergic rhinitis: a comparison of nasal brush and biopsy methods. *Clin Exp Allergy* 1999;29:1347-55.
47. Perfetti L. Serum eosinophil cationic protein in subjects with a history of asthma symptoms with or without rhinitis. *Allergy* 1999;54:962-7.
48. Meltzer EO, Jalowayski AA. Nasal cytology in clinical practice. *Am Rhinol* 1988;2:47-54.
49. Elabras Filho J, Mello F, Santos O, Abe A, França A. Estudo comparativo entre esfregaços de citologia nasal obtidos por cotonete e por escova em pacientes com rinite. *Rev bras alerg imunopatol* 2005;28:39-43.
50. Bradding P, Feather IH. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects: the mast cell as a source of IL-4, IL-5, and IL-6 in human allergic mucosal inflammation. *J Immunol* 1993;151:3853-65.
51. Durham SR, Ying S. Grass pollen immunotherapy inhibits allergen-induced infiltration of CD41 T lymphocytes and eosinophils in the nasal mucosa and increases the number of cells expressing messenger RNA for interferon-gamma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:1356-65.
52. Durham SR, Ying S. Cytokine messenger RNA expression for IL-3, IL-4, IL-5, and granulocyte/macrophage-colony-stimulating factor in the nasal mucosa after local allergen provocation: relationship to tissue eosinophilia. *J Immunol* 1992;148:2390-4.
53. Ghaffar O, Laberge S. IL-13 mRNA and immunoreactivity in allergen-induced rhinitis: comparison with IL-4 expression and modulation by topical glucocorticoid therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;17:17-24.
54. Olivé Pérez A. La obstrucción nasal y su medida. *Allergol et Immunopathol* 2004; 32:361-7.
55. Wheeler SM, Corey JP. Evaluation of upper airway obstruction - an ENT perspective. *Pulm Pharmacol Ther* 2008;21:433-41.

Correspondência:
José Elabras Filho
Hospital Universitário Clementino Fraga Filho -
Serviço de Imunologia Clínica
Rua Prof. Rodolpho Paulo Rocco, 255, 9º andar, sala 09E10,
Cidade Universitária, Campus do Fundão
CEP 21941-913 – Rio de Janeiro, RJ
Tel/fax: (21) 2562.2626
E-mail: elabrasfilho@terra.com.br