



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Tratamento da Rinite Idiopática

Guilherme Ribeiro Martins

ABRIL'2018



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Tratamento da Rinite Idiopática

Guilherme Ribeiro Martins

Orientado por:

Dra. Marta Canas Marques

ABRIL'2018

Resumo

A rinite idiopática é a forma mais comum de rinite não-alérgica e estima-se que tenha uma prevalência de mais de 133 milhões de pessoas em todo o mundo. É uma doença que se pode manifestar através de diferentes sintomas, dos quais se destacam a rinorreia, obstrução nasal . O seu diagnóstico é de exclusão, sendo necessário um *skin prick test* e um doseamento de IgE no sangue negativos, assim como ausência de uma clínica de infeção.

A sua fisiopatologia ainda não é conhecida o que dificulta a abordagem terapêutica destes doentes, sendo esta muito variada e pouco consensual provocando um importante impacto socio-económico.

Como consequência das diferentes formas de apresentação e dos diferentes mecanismos fisiopatológicos envolvidos, o tratamento deve ser individualizado e direcionado à etiologia/sintomas de cada indivíduo, sendo muitas vezes um tratamento empírico. As opções de tratamento incluem corticoides nasais, anti-histaminicos, combinações destas duas classes, brometo de ipatrópio, descongestionantes nasais orais e nasais; a capsaicina nasal e a cirurgia, são outras abordagens que não são consensuais nem universais. Por outro lado, começam a surgir alternativas ainda pouco divulgadas e experimentais como a kinetic oscillation stimulation.

Este trabalho tem então como objetivo fazer um apanhado das diferentes terapêuticas utilizadas no tratamento desta patologia extremamente prevalente. Assim, a abordagem terapêutica aqui referida é a usada atualmente, baseando-se principalmente nos sintomas predominantes.

Por fim, é importante referir que existe a necessidade de realizar mais estudos com o objetivo de esclarecer a etiologia/fisiopatologia da doença de forma a conseguir progredir na abordagem terapêutica.

Palavras chave: Tratamento; Rinite; Idiopática

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Abstract

Idiopathic rhinitis is the most common form of non-allergic rhinitis and it is estimated that the prevalence is more than 133 million people in the whole world. It is a condition that can present with different symptoms, mainly rhinorrhoea and nasal obstruction. It is a diagnosis of exclusion, being necessary to perform a skin prick test and an IgE dosage in blood, both negative, as well as the lack of a previous infection.

Its pathophysiology is still unknown, which hinders the therapeutic approach to these patients. Due to the lack of a standardised procedure to treat idiopathic rhinitis, this condition has resulted in a significant socio-economic impact.

As a consequence of the different presentations and pathophysiological mechanisms involved in this disease, the treatment should be personalised and directed to the aetiology or symptoms of each individual, even though currently it consists of an empirical approach. The main treatment options include nasal corticoids, anti-histaminics and combinations of these two classes. While capsaicin and surgery are other possible options, their usage is not consensual nor universal. On the other hand, new alternatives are emerging, but these are still nascent and experimental, such as kinetic oscillation stimulation.

The objective of this project is to outline the different therapeutics used in the treatment of this pervasive disease. The therapeutic approach discussed is the one presently used, which aims to obliterate the predominant symptoms.

Finally, it is imperative to mention that there is a necessity to undergo further research in order to enhance our understanding of the aetiology/pathophysiology of this disease, such that the therapeutic approach can also evolve.

Keywords: Treatment; Rhinitis; Idiopathic

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML.”

Índice

| | |
|--|----|
| Resumo | 3 |
| Abstract..... | 4 |
| Índice..... | 5 |
| Introdução..... | 6 |
| Rinite Idiopática | 8 |
| Tratamento | 11 |
| Anti-histamínicos Tópicos..... | 12 |
| Anti-histamínicos Orais..... | 13 |
| Corticoides | 14 |
| Descongestionantes Nasais | 16 |
| Terapêutica combinada | 16 |
| Brometo de Ipatrópio | 17 |
| Capsaicina | 18 |
| <i>Kinetic oscillation stimulation</i> | 19 |
| Cirurgia | 21 |
| Discussão | 25 |
| Bibliografia | 29 |

Introdução

A rinite é uma doença das fossas nasais, que se manifesta por obstrução nasal, rinorreia (anterior e/ou posterior), esternutos, prurido nasal e/ou ocular e alterações do olfato.^[1] Existem várias propostas para definir esta doença, no entanto não existe uma definição universalmente aceite relativamente ao tempo necessário para se considerar patológico. Faz diagnóstico diferencial com muitas outras patologias entre as quais, pólipos nasais, desvio do septo, rinosinusite ou neoplasias das fossas nasais.

A subdivisão da rinite, é outro assunto que não apresenta consenso entre a comunidade, no entanto é comum dividir-se em rinite alérgica e não alérgica. Há quem refira também a rinite mista, no entanto esta considera-se mais, como uma forma de manifestação do que uma identidade própria.^[2]

A rinite alérgica é a forma mais prevalente e surge predominantemente em crianças, constituindo um terço dos casos de rinite em adultos.^[3] Clinicamente, define-se por uma inflamação nasal, desencadeada por uma resposta mediada por imunoglobulina E (IgE) após exposição da mucosa nasal a um alérgeno.^[4] O diagnóstico é feito com base na história clínica e a confirmação da sensibilidade ao(s) alérgeno(s) através do *skin prick test* ou doseamento das IgE específicas, no sangue.^[5] A resposta imediata que resulta da desgranulação dos mastócitos, levada a cabo pela IgE, provoca espirros, obstrução nasal, rinorreia e prurido. A fase tardia da resposta alérgica envolve inflamação e resulta da infiltração eosinófila. Esta é responsável por sintomas como a obstrução nasal, hipósmia, hiperreatividade nasal e rinorreia posterior.^[6,7]

A rinite não-alérgica é uma entidade que se pode caracterizar ou não por inflamação da mucosa nasal e apresenta os sintomas nasais anteriormente descritos, no entanto, não apresenta uma causa imunológica, ou seja, sem presença sistémica de alérgenos (*skin prick test* e doseamento de IgE específica negativos).^[1,4] Pode ser dividida em entidades com etiologia conhecida - rinite não-alérgica ocupacional; infecciosa; medicamentosa; hormonal; senil; não-alérgica com eosinofilia (*NARES*); gustatória - e desconhecida – rinite idiopática (Figura 1).^[1,8]

A rinite idiopática é a forma mais comum de rinite não-alérgica.(Figura 2)^[8] Surge principalmente em mulheres de meia idade e tem uma progressão mais desfavorável em relação à rinite alérgica, uma vez que a sua resposta ao tratamento convencional não é tão favorável.^[5] Devido ao facto de o conceito de rinite idiopática não ter uma definição e critérios de diagnóstico universais, os estudos epidemiológicos são escassos e por isso os dados epidemiológicos não são robustos. No entanto, estima-se que tem uma prevalência de mais de 200 milhões de pessoas em todo o mundo, sendo 50 milhões destes, habitantes na Europa e 20 milhões, habitantes dos EUA. ^[1,8,9] Assim sendo, o seu impacto quer a nível económico quer a nível social (insucesso escolar, desemprego, franca diminuição da qualidade de vida) é muito elevado pelo que torna esta doença bastante importante. ^[9]

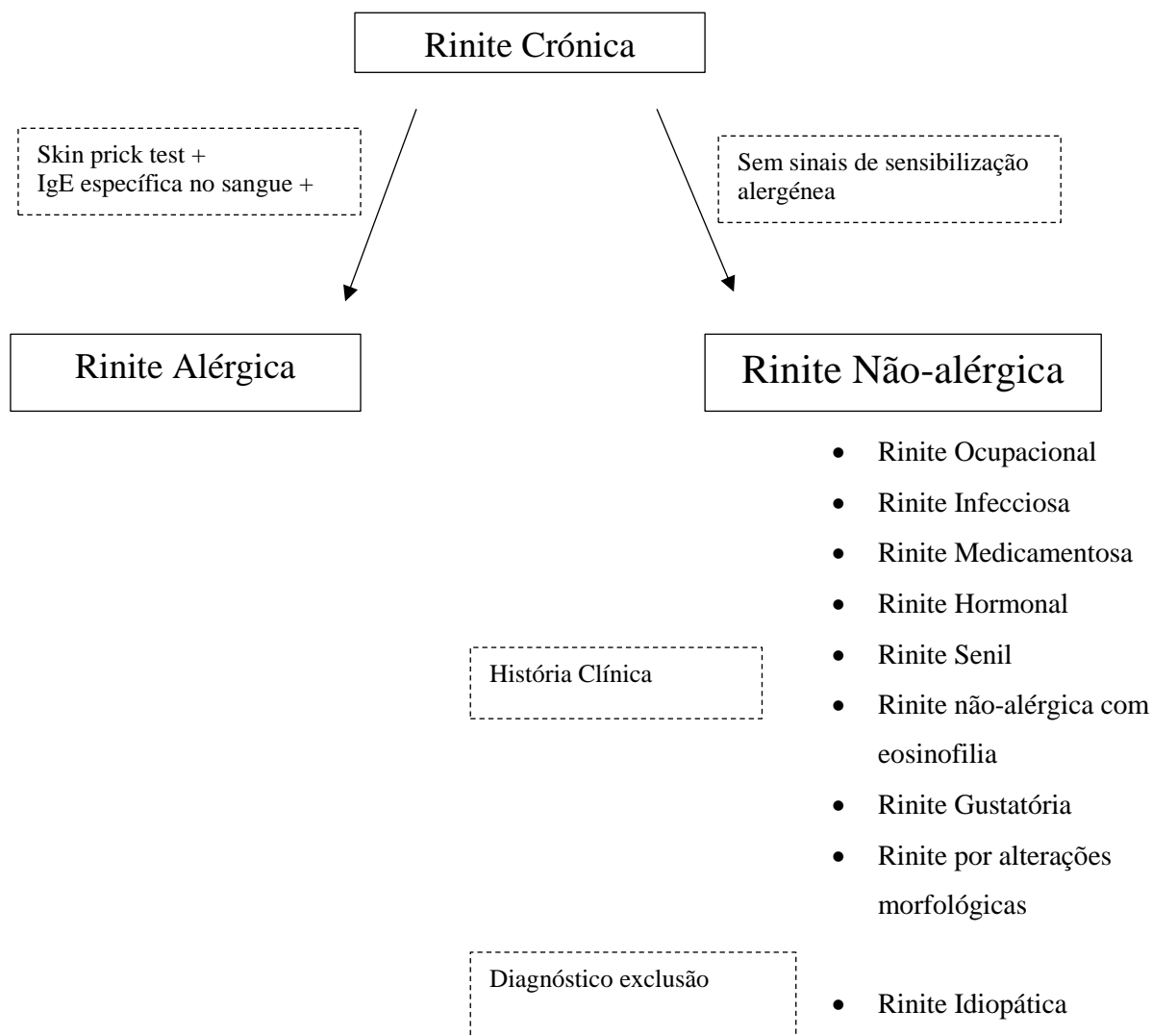


Figura 1- Classificação Rinite Crónica

A sua fisiopatologia ainda não é conhecida, existindo diversas teorias que tentam explicar o seu mecanismo de ação. A inexistência de uma fisiopatologia bem descrita dificulta a abordagem terapêutica destes doentes, sendo esta muito variada, pouco consensual e com fracos resultados. Por este motivo, os doentes procuram múltiplos tratamentos quer médicos quer cirúrgicos, muitas vezes sem resultado. Não sabemos ao certo o impacto do absentismo laboral e escolar, ou das morbilidades associadas, no entanto este pode ser mais elevado do que se imagina.

Assim, este trabalho tem como objetivo reunir a informação e o trabalho que atualmente existe de modo a descortinar qual a melhor abordagem terapêutica, no tratamento da rinite idiopática.

Rinite Idiopática

Existem significativamente menos estudos feitos na área da rinite não-alérgica comparativamente à rinite alérgica e por isso ainda existe uma grande diferença relativamente ao conhecimento da sua etiologia, fisiopatologia e tratamento.^[5] No entanto, estima-se que existam cerca de 200 milhões de pessoas com rinite não-alérgica.^[1,10] Os valores variam consoante os estudos, porém pode afirmar-se que cerca de um terço dos doentes sofrem de rinite não-alérgica, sendo que dois terços destes tem rinite idiopática-^[1,4,8,11,12] A maioria destes doentes são mulheres adultas.^[5,8,13]

Como já foi referido, a sua prevalência é elevada e afeta significativamente a qualidade de vida dos doentes tendo um importante impacto socioeconómico.^[12] Deste modo, são necessários mais estudos de epidemiologia, fisiopatologia e tratamento da rinite idiopática.^[1]

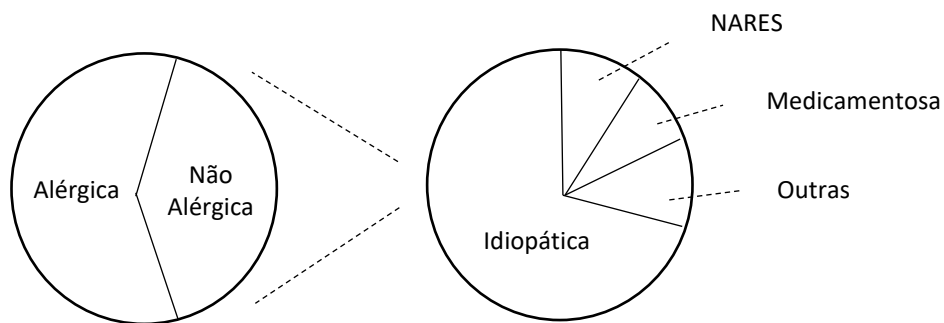


Figura 2 - Epidemiologia da rinite alérgica e não-alérgica

Os sintomas principais são a obstrução nasal e a rinorreia, sendo menos comum, sintomas típicos da rinite alérgica como o prurido, espirros e sintomas oculares. O quadro pode ser persistente, intermitente ou sazonal.^[8] Os sintomas são desencadeados por uma hiper-reatividade nasal podendo esta ser causada ou não por fatores precipitantes (*triggers*) não-específicos, como fumo de tabaco, alterações da temperatura e humidade, ar frio e seco, perfumes, tintas e solventes, fumo de tabaco, exercício e álcool (tabela 1).^[4,8,13,14]

Tabela 1. Precipitantes da rinite não-alérgica idiopática

| |
|---|
| Alterações climáticas (humidade, temperatura e pressão) |
| Odores fortes (perfume, flores, químicos) |
| Fumo tabaco |
| Poluentes |
| Exercício |
| Álcool |

A sua etiologia e fisiopatologia ainda está por descobrir, e por isso é um diagnóstico de exclusão que acaba por englobar um conjunto heterogéneo e mal-definido de doentes.^[4] Este é feito através da história clínica detalhada e exame objetivo, que permite excluir a rinite infecciosa, e realização do *skin prick test* e doseamento de IgE específicos, que permite excluir a rinite alérgica.^[8]

Existem algumas teorias fisiopatológicas que tentam explicar esta entidade, não havendo até ao momento consenso relativamente à sua verdadeira e correta etiologia.^[5] Algumas dessas teorias são: ativação dos mastócitos por mecanismos não imunológicos com inflamação local; entopia local; envelhecimento da mucosa nasal; várias formas de disfunção neural; hiper-reactividade glandular, vascular e /ou neural com desequilíbrio entre o sistema nervoso parassimpático e simpático, com predomínio da atividade do sistema parassimpático; ação do sistema não adrenérgico não colinérgico peptidérgico (NANC).^[5,15,16]

Devido às diferentes formas de apresentação e aos possíveis mecanismos fisiopatológicos envolvidos deste subtipo de rinite, o tratamento deve ser individualizado e direcionado à etiologia e/ou sintomas de cada doente, sendo muitas vezes, um tratamento empírico. Comparativamente à rinite alérgica, a terapêutica farmacológica atual é menos eficaz e segura.^[8]

Tratamento

A medicação base usada no tratamento da rinite não alérgica idiopática (RNAI) é semelhante, mas não idêntica à utilizada na rinite alérgica. As opções de tratamento incluem corticoides nasais, anti-histamínicos, combinações destas duas classes, brometo de ipatrópio, descongestionantes nasais orais e nasais. Como a terapêutica desta entidade é questionável e insatisfatória começam a surgir alternativas ainda pouco divulgadas e experimentais como a *kinetic oscillation stimulation*; a capsaicina nasal e a cirurgia, são outras opções que não são consensuais nem universais. Contudo, doentes com RNAI respondem menos à terapêutica do que os com rinite alérgica.

A RNAI pode ser subdividida em três tipos consoante os seus sintomas predominantes: congestão, rinorreia e congestão e rinorreia simultânea. O sintoma predominante e a severidade da doença deve determinar quais os medicamentos a usar primeiramente.

Devido ao fato da maioria dos doentes ter simultaneamente uma componente inflamatória e de hiper-reatividade nasal a estímulos inespecíficos, as duas classes de medicamentos mais eficazes são os corticoides nasais e os anti-histamínicos tópicos, talvez porque, atendendo a duas das teorias fisiopatológicas, a ativação de mastócitos por mecanismos não imunológicos e a entopia local, faz sentido que este subgrupo responda bem a estes fármacos.

Assim, uma classe costuma ser suficiente nas formas ligeiras da doença, com a possibilidade de adicionar outra classe caso os sintomas não estejam controlados com apenas um medicamento. Nas formas moderadas da doença, pode iniciar-se medicação dupla e em formas graves, uma medicação oral (anticolinérgico ou descongestionante) pode ser associado à medicação tópica.^[17]

1. Anti-histamínicos tópicos

A Azelastina é um potente anti-histamínico de segunda geração. É usado topicamente, em spray nasal, e indicado no tratamento da rinite alérgica e da RNAI. A Azelastina está disponível em Portugal na forma de **®Allergodil** (dose normal: uma aplicação em cada narina, duas vezes ao dia – equivalente a uma dose diária de 0.56mg de hidrocloreto de azelastina; dose aumentada: duas aplicações em cada narina, duas vezes ao dia – equivalente a uma dose diária de 1.12mg; a dose diária não deve ultrapassar as três aplicações; não deve ser usado ininterruptamente por um período superior a 6 meses).(Fig.3)



Fig.3 - **®Allergodil** (Hidrocloreto de azelastina)

Para além de reduzir a resposta imediata e tardia da mucosa nasal, apresenta efeitos anti-histamínicos, efeitos antialérgicos e anti-inflamatórios, conduzindo a alterações a nível das citocinas, moléculas de adesão, células inflamatórias e ativação dos eosinófilos e dos mastócitos com consequente desgranulação. Para além disto, a Azelastina tem um dos mais rápidos início de ação relativamente às outras opções disponíveis, podendo assim ser utilizada à medida que é necessária, aliviando

rapidamente os sintomas ao reduzir substancialmente a congestão nasal, um dos sintomas mais comuns nestes doentes. Estes efeitos adicionais, distinguem-na de outros anti-histamínicos que apresentam efeitos negligenciáveis no alívio da congestão nasal.^[18,19,20]

Devido às suas propriedades farmacológicas, a Azelastina mostra-se bastante eficaz mesmo quando os doentes não respondem a outras terapêuticas, mantendo assim um papel importante na terapêutica da rinite não alérgica.^[19]

Relativamente ao seu perfil de segurança, é muito bem tolerada sendo os seus efeitos adversos mais comuns o paladar amargo e a sonolência.^[19] No entanto, já existem preparações que contêm sucralose (**®Astepro**) e que permite contornar o paladar amargo.^[18] Contudo, esta fórmula não se encontra disponível em Portugal.

Foi realizado um estudo de não inferioridade entre a Azelastina e a Olopatadina, no tratamento da RNAI. Ambos diminuíram a congestão nasal, rinorreia anterior e posterior e os espirros. Não se verificaram diferenças significativas nos resultados nem nos efeitos adversos dos dois medicamentos.^[18] A Olopatadina está disponível como **®Patanase** (preparação de 0,06% que contém 625mcg por dose – 2 sprays nasais, duas vezes ao dia, em adultos e 1 spray nasal, duas vezes ao dia, em crianças com menos de 6 anos), porém ainda não foi aprovado para o tratamento na RNAI, nem está disponível em Portugal.

2. Anti-histamínicos Orais

Os anti-histamínicos de segunda geração orais, não mostraram eficácia em doentes com RNAI e por isso não têm indicação no seu tratamento.^[19] Contudo, os de primeira geração, como o Maleato de Dexclorferinamina (**®Polaramine**), podem ser mais eficazes na variedade não inflamatória devido ao seu efeito anticolinérgico, ajudando na redução da rinorreia.^[18] Contudo, este anti-histamínico de 1ª geração não se encontra disponível em Portugal. A Hidroxizina (**®Atarax**) é também um anti-histamínico de 1ª geração e está disponível em Portugal, sendo muitas vezes utilizadas pelos seus efeitos anticolinérgicos.

3. Corticoides Nasais

Os corticoides nasais demonstraram ser eficazes no tratamento da rinite alérgica e da rinossinusite crónica ao reduzirem sintomas nasais como o prurido, os esternutos, a rinorreia e a congestão nasal.^[21] Contudo o seu papel no tratamento da RNAI não está ainda bem definido.^[22] Ainda assim, uma vez que existem variedades da doença que apresentam a inflamação como base fisiopatológica, estes parecem ser eficazes também neste contexto.^[23]

Os corticoides nasais têm a capacidade de prevenir a exsudação e o número de células inflamatórias (linfócitos, mastócitos, basófilos, eosinófilos, macrófagos e neutrófilos), assim como reduzir a libertação de mediadores inflamatórios (histaminas, leucotrienos) e inibir a produção e libertação de citocinas e quimiocinas por parte das células inflamatórias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , IFN- γ).^[21,24]

O Propionato de Fluticasona e o Dipropionato de Beclometasona são os únicos corticoides nasais aprovados pela FDA para o tratamento da RNAI. A Triamcinolona, a Mometasona e a Flunisolida, são corticoides nasais que têm sido estudados e parecem ser também eficazes no tratamento desta doença.^[22]

O Propionato de Fluticasona (200/400 μ g), em Portugal comercializado com o nome de **®Flonaze** (0.5mg/ml) e **®Flutaide** (50 μ g/dose), parece ser o corticoide com maior afinidade aos recetores glucocorticoides, ligando-se mais rapidamente e dissociando-se mais lentamente, sugerindo assim uma maior duração da ação. Devido à sua maior especificidade, ele apresenta uma maior potência com menos efeitos adversos sistémicos.(Fig. 4)^[21]



Fig.4 - ®Flonaze (Propionato de FLuticasona)

Apesar de haver poucos estudos que avaliam o papel do Flunisolide no tratamento da RNAI, este medicamento é usado largamente desde há 30 anos com resultados bastante bons.^[23]

Até 2011, só existiam estudos deste medicamento no tratamento da NARES. Uma vez que existem variedades da doença que não apresentam uma base inflamatória na sua fisiopatologia, foi realizando um estudo para avaliar a eficácia do Flunisolide nos doentes com RNAI. Os resultados demonstraram uma boa eficácia no controlo dos sintomas ao reduzir tanto o infiltrado inflamatório como o tamanho dos cornetos através da sua atividade anti-inflamatória. Por este motivo, este medicamento pode ser uma opção terapêutica para a RNAI.^[23] Contudo, este fármaco ainda não se encontra disponível em Portugal.

No entanto, nem todos os doentes com RNAI respondem aos corticoides nasais. Estudos demonstraram que doentes com sintomas provocados predominantemente por alterações do clima e temperatura, quando tratados com Propionato de Fluticasona não

demonstraram diferenças significativas no controlo dos sintomas, comparativamente ao grupo de controlo (placebo). Assim, podemos dizer que apesar de no conjunto, doentes com RNAI responderem bem aos corticoides nasais, existem subgrupos de doentes que não respondem, necessitando-se assim de realizar mais estudos neste âmbito.^[18,22]

4. Descongestionantes Nasais

Apesar de não haver estudos que avaliam a eficácia desta classe em doentes com RNAI, estes podem ser usados no dia a dia, apenas para o controlo da congestão nasal refratária ao uso de corticoides nasais, anti-histamínicos tópicos ou terapêutica combinada destas duas ultimas classes mencionadas. Assim, um descongestionante oral como a Pseudoefedrina e a Fenilefrina, podem ser adicionados ao esquema terapêutico. Existem esquemas de administração apenas em dias sintomáticos (30/60mg, até 3x/dia de Pseudoefedrina) ou administrações constantes diária (120mg, 2x/dia de Pseudoefedrina).^[18]

O uso de descongestionantes nasais por longos períodos de tempo em monoterapia podem causar congestão nasal refratária e tolerância ao medicamento. Contudo, vários estudos realizados no âmbito da rinite alérgica demonstraram que esta classe podia ser utilizada por períodos de tempo superiores sem causar tolerância, se administrada concomitantemente com corticoides nasais. Apesar da combinação de descongestionantes com corticoides nasais por períodos prolongados ainda não ter sido estudada na rinite não alérgica, tudo indica para que seja uma opção eficaz e bem tolerada.^[18,22]

5. Terapêutica combinada

A grande heterogeneidade etiológica e as diferentes apresentações clínicas da RNAI sugerem que talvez uma terapêutica combinada tenha maior eficácia em relação à monoterapia. Podem então ser feitas algumas combinações como por exemplo corticoides nasais com anti-histamínicos tópicos ou corticoides nasais com

descongestionantes nasais, no entanto esta ultima associação necessita de mais estudos no que respeita ao seu perfil de segurança, uma vez que o uso prolongado de descongestionantes nasais tem como principal efeito adverso uma congestão nasal refratária.^[22]

Já foram realizados estudos que demonstraram que a terapêutica combinada de Propionato de Fluticasona com Azelastina (@Dymista - 548µg de Azelastina e 200µg de Propionato de Fluticasona) é mais eficaz, apresentando melhores resultados no controlo dos sintomas em comparação com qualquer um dos dois medicamentos dados em monoterapia.^[22] Não é de estranhar, uma vez que cada uma das classes tem o seu efeito através de diferentes mecanismos de ação.^[19] Estes últimos sintomas ocorrem através de mecanismos mais complexos, onde interferem diferentes vias de ação, pelo que se torna difícil que um único fármaco atue eficazmente em todos os sintomas. Contudo, não está disponível em Portugal.

Relativamente à combinação entre descongestionantes nasais e os corticoides nasais e/ou anti-histamínicos, foi observado que a combinação com fluticasona tem um importante papel no tratamento da rinite alérgica, ao facilitarem a distribuição e absorção dos segundos.^[22] Apesar de ainda não haver estudos, espera-se que esta mesma associação seja eficaz na RNAI. A administração conjunta de Mometasona com Oximetazolina em doentes com rinite alérgica e com RNAI provou ser mais eficaz comparativamente ao uso de Mometasona isoladamente, tendo uma maior influência na melhoria da qualidade de vida e congestão nasal dos doentes. Por outro lado, esta associação também possibilitou o uso mais prolongado do descongestionantes nasal sem provocar tolerância ao mesmo.^[18,22]

6. Brometo ipatrópio

Nas variedades onde o sintoma principal é a rinorreia, como na rinite gustatória ou na RNAI associada à prática de exercício físico em locais frios, o Brometo de Ipatrópio em spray nasal (0,03% ou 0,06%) é o tratamento de escolha. Este, é um agente anticolinérgico tópico e é usado normalmente duas a três vezes por dia e/ou antes das atividades que desencadeiam rinorreia (antes das refeições e exposição a ambientes frios). Contudo, não existe nenhuma formula de Brometo de Ipatrópio de

aplicação nasal em Portugal. Existe sim, a sua associação a um descongestionante nasal, Xilometazolina conhecido como **®Vibrocil Actillong Duo** - 1 a 2 nebulizações em cada narina 3 a 4 vezes/dia, no máximo durante 7 dias- que pode ser útil numa terapêutica de curto prazo.

Para além dos efeitos imediatos, estudos realizados demonstraram que o uso de Brometo de Ipatrópio durante um ano, não só melhorou significativamente a rinorreia como diminuiu a necessidade de outras terapêuticas no controlo dos sintomas da RNAI.^[18] Relativamente aos efeitos adversos, para além da secura e epistáxis nasal que se demonstrou pouco frequente, não existem efeitos sistémicos adversos, sendo o fármaco bem tolerado.^[22] Contudo, o Brometo de Ipatrópio apesar de bastante eficaz no controlo da rinorreia, não é eficaz no controlo de outros sintomas como da congestão, do prurido e dos esternutos.^[19] Estes últimos sintomas ocorrem através de mecanismos mais complexos, onde interferem diferentes vias de ação, pelo que se torna difícil que um único fármaco atue eficazmente em todos os sintomas.

Não existem fármacos anticolinérgicos orais aprovados para o tratamento da RNAI devido ao seu perfil de segurança e aos seus efeitos adversos dos quais fazem parte a retenção urinária, secura da mucosa oral e nasal e sedação.^[22]

7. Capsaicina

A Capsaicina é um componente ativo presente no piri-piri, sendo um agonista seletivo dos canais TRPV1. A ligação a estes canais provoca uma diminuição da condução nociceptiva das fibras-C do nervo trigeminal sem afetar a condução das fibras- A δ e a homeostase celular da mucosa nasal.^[20,25] As fibras-C são fibras sensoriais nociceptivas. Estas fibras podem ser ativadas por irritantes inalados, o que resulta na libertação de neuropéptidos (ex: substância P, Peptido relacionado com a Calcitonina) através do sistema axonal como uma resposta protetora da mucosa aos agentes irritantes (reflexo antidrómico). Este reflexo provoca um aumento da secreção glandular e do extravasamento do plasma, resultando em edema da mucosa.^[20]

Já usada previamente em algumas doenças como a psoríase e nevralgias, começa agora a ganhar alguma importância na RNAI. O mecanismo através do qual a

capsaicina atua na RNAI é desconhecido, no entanto pensa-se que esta provoca a degeneração das fibras-C que estão envolvidas nos mecanismos neurogênicos locais e centrais na mucosa nasal, provocando diminuição das secreções e da permeabilidade da mucosa, aliviando assim os sintomas. ^[20,22]

É usada em forma de spray nasal com a adição de eucalipto (ICX72), de forma a combater a sensação de ardor causada pela mesma. Foi feito um estudo que comparou a utilização de 1-2 puffs de ICX72 duas vezes por dia durante duas semanas em relação ao placebo, numa população mista de doentes com RNAI e rinite alérgica, e verificou-se uma redução significativa da dor nasal, dor de cabeça e pressão dos seios perinasais com um início de ação extremamente rápido (1 minuto), no grupo medicado. ^[18,22] Além da redução a curto prazo, também demonstrou ser eficaz na redução a longo prazo dos sintomas, tendo um grau de tolerabilidade bastante bom. ^[20]

Assim, a Capsaicina pode ser uma opção terapêutica no tratamento da RNAI. Administrada facilmente através de pequenas doses, geralmente no mesmo dia, apresentando efeitos quase imediatos e que se prolongam por um período até 36 semanas após o tratamento. ^[25]

Apesar de não haver ainda uma recomendação específica para o uso da Capsaicina na RNAI, é válido considerar esta opção no tratamento daquelas variedades que não respondem às restantes opções terapêuticas atualmente disponíveis. ^[26] É usada em muitos países da Europa, no entanto a sua aplicação é hospitalar devido à necessidade de analgesia, pois a dose terapêutica provoca dores muito elevadas. Contudo, não está ainda disponível em Portugal.

8. Kinetic oscillation stimulation

Nas cavidades nasais de uma pessoa saudável, a passagem do ar é detetada pelo sistema nervoso. Contudo, quando há um processo inflamatório, pode ocorrer edema da mucosa, sendo que o sistema nervoso parece não ser capaz de detetar a passagem do ar, causando assim a sensação de congestão nasal. O princípio da *Kinetic Oscillation Stimulation* (KOS) baseia-se na possibilidade de, ao aplicar oscilações mecânicas semelhantes aquelas provocadas pela turbulência do ar, consiga-se um efeito benéfico na inflamação da mucosa.

Esta ainda é uma terapêutica experimental pouco explorada, no entanto a KOS parece ser uma opção eficaz e segura no tratamento a curto prazo da congestão nasal, nos doentes com RNAI. Este tratamento consiste na aplicação de vibrações mecânicas de baixa frequência e amplitude, na mucosa nasal durante alguns minutos. (Figura 5) Os mecanismos através dos quais este tratamento consegue obter estes resultados ainda estão por descobrir. Pensa-se que para além da libertação de substâncias como neuropeptídeos, este tratamento permite estimular os nervos sensitivos e, direta ou indiretamente, o sistema nervoso autónomo.^[27]

Foi realizado um estudo em que se comparou a utilização deste novo tratamento com o placebo. Mediu-se o fluxo máximo inspiratório e realizou-se um questionário sobre os sintomas, nomeadamente a congestão nasal. Verificou-se que a utilização da KOS provocou alterações significativas a nível da congestão, secreção e prurido nasal, tendo estas sido mais notórias na primeira semana de tratamento, no entanto permanecendo presentes até duas semanas após o mesmo.^[27]



Figura 5 – Aparelho KOS

Os efeitos adversos foram poucos e ligeiros, observando-se um ligeiro desconforto durante a realização do tratamento que rapidamente desapareceu após a sua conclusão.^[27]

Assim, a KOS é um procedimento bem tolerado, fácil de administrar e com poucos efeitos adversos. Considerando que os tratamentos atualmente utilizados no controlo dos sintomas nem sempre são bem-sucedidos, o presente tratamento pode ser uma opção a considerar. No entanto, são necessários mais estudos de forma a esclarecer o seu mecanismo de ação, a sua reprodutibilidade e otimização do tratamento.^[22,27]

9. Cirurgia

A opção cirúrgica só deve ser considerada no caso dos sintomas serem refratários ao tratamento médico, após seis a doze meses. Várias abordagens cirúrgicas, incluindo turbinectomias, neurectomia do vidiano e do nervo etmoidal anterior, bloqueio do gânglio esfenopalatino, entre outras, têm sido usadas no tratamento de casos refratários à terapêutica médica. Estas técnicas demonstraram não ter efeitos benéficos a longo prazo e apresentaram efeitos adversos que podem sobrepor-se aos seus benefícios.^[18]

A neurectomia do nervo vidiano demonstrou ser bastante eficaz no controlo dos sintomas das formas de RNAI refratárias à terapêutica médica. Existem várias abordagens para a realização deste procedimento, como a ressecção transnasal que oferece a possibilidade de efetuar a cirurgia bilateralmente com relativo fácil acesso, reduzindo significativamente a morbilidade e o tempo de cirurgia. Esta abordagem mostrou ser eficaz na rinite alérgica, polipose recorrente e rinite não alérgica. Estudos demonstraram que grande parte dos doentes submetidos ao procedimento ficaram totalmente livres de qualquer sintoma e os que não ficaram livres passaram a responder à terapêutica médica que anteriormente era refratária.^[28]

Com o aparecimento das técnicas endoscópicas, foi possível realizar a neurectomia do nervo vidiano através de uma abordagem endonasal por via endoscópica, sem associação a sequelas a longo prazo. Em adição, a rinorreia e a obstrução nasal melhoraram imediatamente após a cirurgia, tendo os seus efeitos permanecido ao longo de vários anos. O efeito adverso mais comum é a xeroftalmia pós-cirúrgica, no entanto na maioria dos casos resolve-se sem recurso a medicação, num período relativamente curto de até 5 meses. A neurectomia endoscópica do nervo

vidiano é uma técnica bem tolerada, segura e com eficácia na maioria dos doentes, comparativamente à ressecção aberta do nervo vidiano, uma abordagem bastante mais agressiva com maior risco de complicações, sequelas e morbidade associada.^[17,22]

Apesar da cirurgia poder não ter uma durabilidade definitiva, podemos concluir que a terapêutica cirúrgica pode ter uma grande importância nos casos refratários, sendo necessário estudar as diferentes variações anatómicas de forma a escolhermos a abordagem que melhor se adequa a cada doente.^[17,28]

A tabela que se segue visa resumir as diferentes classes utilizadas no tratamento da RNI.

| CLASSE TERAPEUTICA | PONTOS CHAVE | REF, BIBLIOGRÁFICA |
|----------------------------------|---|-----------------------|
| Corticoides nasais | <p>Extremamente eficazes na variedade inflamatória da rinite não alérgica. O Propionato de Fluticasona e o Dipropionato de Beclometasona estão aprovados pela FDA.</p> <p>Sem eficácia nas variedades com sintomas provocados predominantemente por alterações do clima e temperatura.</p> | [22,24] |
| Anti-histamínicos tópicos | <p>Efeitos anti-histamínicos, anti-alérgicos e anti-inflamatórios. Azelastina está aprovada pela FDA. (@Allergodil)</p> <p>A Olopatadina demonstrou ser tão eficaz como a Azelastina no entanto ainda não foi aprovada para o tratamento na rinite idiopática e não se encontra disponível em Portugal.</p> | [18,19] |
| Anti- histamínicos orais | <p>Anti-histamínicos de segunda geração não são eficazes, ao contrário dos de primeira geração, que demonstraram eficácia nas variedades não inflamatórias devido à sua ação anticolinérgica (Hidroxizina - @Atarax)</p> | [18] |

| | | |
|--|---|---------------------|
| <p>Corticoides nasais + Anti-histamínicos tópicos</p> | <p>Provavelmente, a melhor opção terapêutica até à data. Eficácia superior a qualquer uma das duas classes usada em monoterapia. (®Dymista)</p> <p>Não está disponível em Portugal.</p> | <p>[19, 22]</p> |
| <p>Descongestionantes nasais</p> | <p>Eficazes no controlo diário da congestão nasal refratária à terapêutica combinada. O seu uso por longos períodos de tempo em monoterapia pode causar congestão nasal refratária e tolerância ao medicamento. (Pseudoefedrina; Fenilefrina)</p> <p>O seu uso combinado com corticoides nasais parece permitir a utilização por longos períodos de tempo sem provocar tolerância. (Mometasona + Oximetazolina)</p> | <p>[18, 22]</p> |
| <p>Brometo de Ipatrópio</p> | <p>Eficaz nas variedades onde o sintoma principal é a rinorreia. Para além dos efeitos imediatos na melhoria da rinorreia, também diminuiu a necessidade de outras terapêuticas. Em</p> <p>Não é eficaz no controlo da congestão, prurido e estertores.</p> <p>Não existem anticolinérgicos orais aprovados devido ao seu perfil de segurança e efeitos adversos.</p> | <p>[18, 19]</p> |
| <p>Capsaicina</p> | <p>Mecanismo de acção ainda desconhecido mas pensa-se que atue através da diminuição das secreções e da permeabilidade da mucosa, aliviando assim os sintomas.</p> <p>Tem efeito quase imediato e que se prolonga por um período até 36 semanas após o tratamento.</p> <p>São necessários mais estudos. Não está disponível em Portugal.</p> | <p>[20, 25, 26]</p> |
| <p>Kinetic Oscillation Stimulation</p> | <p>Mecanismos de acção ainda desconhecidos mas pensa-se atuar através da libertação de neuropeptídeos e estimulação, direta ou indirecta do sistema nervoso autónomo.</p> | <p>[27]</p> |

| | | | |
|-----------------|--|---|---------|
| Cirurgia | <p>Eficaz no controlo da congestão, secreção e prurido nasal até duas semanas após o tratamento.</p> <p>Efeitos adversos ligeiros.</p> | <p>Considerar apenas no caso dos sintomas serem refratários ao tratamento médico, após seis a doze meses.</p> <p>A ressecção do nervo vidiano demonstrou eficácia no controlo da rinorreia e da obstrução nasal, tendo os seus efeitos permanecido ao longo de vários anos. No entanto, não é definitiva, razão pela qual este procedimento não é realizado com maior frequência.</p> | [17,28] |
| | | | |

Tabela 2 – Tratamento Rinite Idiopática

Discussão

A RNAI é uma entidade muito prevalente a nível mundial e por isso tem um elevado impacto socio-económico, o que a torna extremamente importante.

O seu diagnóstico é de exclusão e representa cerca de dois terços dos casos de rinite não alérgica. Relativamente à sua fisiopatologia e tratamento ainda existe muito por descortinar, no entanto foram apresentados no presente trabalho os tratamentos atualmente disponíveis.

Como já foi possível notar, não existe um tratamento específico aplicável a todos os doentes com RNAI. Muito provavelmente esta situação deve-se à falta de conhecimento acerca deste tipo de rinite, estando os mecanismos fisiopatológicos ainda por descobrir e confirmar. Assim torna-se mais difícil encontrar uma terapêutica que seja eficaz quando não se sabe ao certo a fisiopatologia da doença. Outra razão, prende-se com o facto de muito provavelmente existirem diferentes “subtipos” (endotipos) de rinite idiopática com diferentes fisiopatologias associadas, tornando-se difícil encontrar uma terapêutica específica que se adegue a todos os casos.

De momento parece que a implementação e escolha da terapêutica é baseada no tipo de sintomas manifestado (congestão, rinorreia e congestão e rinorreia simultânea).

Os anti-histamínicos tópicos são também usados na RNAI. A Azelastina (**®Allergodil**) apresenta efeito anti-histamínico, antialérgico e anti-inflamatório diminuindo a libertação de citocinas, moléculas inflamatórias e de adesão. Apresenta um início de ação rápido podendo ser utilizada no controlo imediato dos sintomas. No entanto, os anti-histamínicos orais de segunda geração não têm qualquer eficácia. Já os de primeira geração, demonstraram ser eficazes no tratamento das variedades não inflamatórias devido ao seu efeito anticolinérgico, permitindo assim o controlo da rinorreia. A sua utilização fica limitada pelos seus efeitos secundários sistémicos quer anticolinérgicos quer a nível do SNC.

Os corticoides que são largamente utilizados na rinite alérgica, parecem ter eficácia nas variedades da doença que apresentam a inflamação como base fisiopatológica. Previnem a exsudação, diminuem as células inflamatórias e a

libertação de mediadores inflamatórios e citocinas e quimiocinas, permitindo um controlo dos sintomas nasais. O Propionato de Fluticasona e o Dipropionato de Beclometsona são os únicos aprovados pela FDA. Contudo, formas da doença que são precipitadas por alterações de clima e temperatura, geralmente não são controladas com corticoides nasais.

Nos casos, em que a rinorreia é o sintoma predominante, a melhor opção talvez seja o Brometo de Ipratrópio. É um agente anticolinérgico usado diariamente e antes das atividades que desencadeiam rinorreia. Para além do seu efeito imediato no controlo da rinorreia, o Brometo de Ipratrópio permite uma diminuição da necessidade de outras terapêuticas, no controlo dos sintomas. Infelizmente, não existe nenhuma fórmula de Brometo de Ipratrópio de aplicação nasal em Portugal. Apenas existe uma associação com um descongestionante nasal, Xilometazolina conhecido como **®Vibrocil Actillong Duo**, que pode ser útil numa terapêutica de curto prazo.

A associação de corticoides nasais com anti-histamínicos tópicos (**®Dymista** - Propionato de Fluticasona + Azelastina) é largamente utilizada, tendo demonstrado eficácia superior a qualquer uma das duas classes quando usadas em monoterapia. Infelizmente, também ainda não é comercializado em Portugal.

Os descongestionantes nasais não apresentam estudos robustos que avaliem a sua eficácia, no entanto a sua utilização diária para controlo da congestão nasal refratária aos corticoides nasais e anti-histamínicos tópicos é aconselhada. Assim, a Pseudoefedrina e a Fenilefrina podem ser adicionados ao esquema terapêutico. O seu uso por longos períodos de tempo pode causar congestão nasal refratária e tolerância. Ainda, estudos demonstraram que a sua associação com corticóides nasais (Mometasona + Oximetazolina) é mais eficaz no controlo dos sintomas e permite uma utilização dos descongestionantes por períodos de tempo superiores, sem desenvolver tolerância e/ou congestão nasal refratária.

A capsaicina é um componente ativo do piri-piri, provocando uma diminuição da condução nociceptiva das fibras-C no nervo trigeminal sem afetar a condução das fibras- A δ e a homeostase celular da mucosa nasal. Este fármaco, permite o controlo imediato dos sintomas (início de ação de cerca de um minuto) e a sua redução a longo prazo, até 36 semanas após o tratamento. Contudo, não está disponível em Portugal.

Atualmente, novas terapêuticas começam a surgir, como é o caso da Kinetic Oscillation Stimulation (KOS) que parece ser eficaz e segura no tratamento a curto prazo da congestão nasal. Uma vez que a terapêutica que existe nem sempre é eficaz no controlo dos sintomas, esta nova terapêutica pode ser considerada. É preciso atentar no facto de ser um tratamento em laboratório e permitir apenas 2 semanas de controlo dos sintomas. Para um procedimento destes, pouco cómodo e prático, seria de esperar uma durabilidade bastante superior. Assim, mais estudos são necessários de forma a esclarecer o seu mecanismos de ação, reprodutibilidade e otimização do tratamento.

Por fim, e apenas quando os sintomas permanecem refratários à otimização do tratamento médico após seis a doze meses, pode considerar-se a terapêutica cirúrgica. A ressecção endoscópica do nervo vidiano demonstrou ser bastante eficaz no controlo da rinorreia e obstrução nasal imediatamente após a cirurgia, tendo os seus efeitos permanecido ao longo de vários anos. É uma técnica bem tolerada, segura e com eficácia na maioria dos doentes, comparativamente à ressecção aberta do nervo vidiano. Assim, a terapêutica cirúrgica pode ter uma grande importância nos casos refratários,

Na doença ligeira, inicia-se o tratamento com uma classe (escolhida com base nos sintomas predominantes) e caso os sintomas não sejam controlados, pode-se adicionar outra classe. Na doença moderada, pode iniciar-se logo terapêutica combinada dupla e em formas graves, pode adicionar-se à terapêutica dupla, medicação oral. Nos casos refratários à terapêutica médica, há que considerar a terapêutica cirúrgica que pode ter uma grande importância nestes casos.

Em conclusão, não existe uma definição nem critérios de diagnóstico universais para esta patologia. Quanto à sua fisiopatologia também não há consenso, o que dificulta o seu tratamento. Assim a abordagem terapêutica aqui referida é a usada atualmente, baseando-se principalmente nos sintomas predominantes. Há então necessidade de realizar mais estudos com o objetivo de esclarecer a etiologia/fisiopatologia da doença de modo a que se consiga progredir no tratamento.

Bibliografia

[1] Hellins PW, Klimek L, Cingi C, et al. (2017) Non-allergic rhinitis: Position paper of the European Academy of Allergic and Clinical Immunology. *Allergy* 00:1-9. <https://doi.org/10.1111/all.13200>

[2] Bernstein J.A. (2010) Allergic and mixed rhinitis: epidemiology and natural history. *Allergy Asthma Proceedings* 31:365-369.

[3] Scadding G. K., Durham S. R., Mirakian R., Jones N. S., Leech S. C., Farooque S., Ryan D., Walker S.M., Clark A.T., Dixon T.A., Jolles S.R.A., Siddique N., Cullinan P., Howarth P. H. and Nasser S. M. (2008) BSACI guidelines for the management of allergic and non-allergic rhinitis. *Clinical and Experimental Allergy* 38:19–42.

[4] van Rijswijk J. B., Blom H. M., Fokkens W. J. (2005) Idiopathic rhinitis, the ongoing quest. *Allergy* 60: 1471–1481.

[5] Scadding G. K. Non-Allergic Rhinitis. In: Pawankar R., Holgate S. T., Rosenwasser L.J. Ed. *Allergy Frontiers: Clinical Manifestations*. Vol.3. Springer; 2009;49-65.

[6] Park Y.J., Baraniuk J.N. (2002) Mechanisms of allergic rhinitis. *Clin Allergy Immunol* 16:275–93.

[7] Hansen I., Klimek L., Mosges R., Hormann K. (2004) Mediators of inflammation in the early and the late phase of allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4:159–63.

[8] Settupane R. A., Kaliner M.A. (2013) Nonallergic Rhinitis. *American Journal of Rhinology and Allergy* 27:48-51.

[9] Xepapadaki P., Papadopoulos N.G. (2007) Viral infections and allergies. *Immunobiology* 212:453–459.

[10] Bousquet J., Fokkens W., Burney P., et al. (2008) Important research questions in allergy and related diseases: nonallergic rhinitis: a GA2LEN paper. *Allergy* 63:842-853.

- [11] Bhargava D., Bhargava K., Al-Abri A., Al-Bassam W., Al-Abri R. (2011) Non Allergic Rhinitis: Prevalence, Clinical Profile and Knowledge Gaps in Literature. *Oman Medical Journal* 6:416-420.
- [12] Morais-Almeida M., Pite H, Pereira AM, et al. (2013) Prevalence and classification of rhinitis in the elderly: a nationwide survey in Portugal. *Allergy*. 68:1150-1157.
- [13] Shah R., McGrath K. G. (2012) Nonallergic Rhinitis. *Allergy and Asthma Proceedings* 33:19–21.
- [14] Dykewicz M.S., Fineman S. (1998) Diagnosis and Management of Rhinitis: Complete Guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* 81:478–518.
- [15] Sanico A., Togias A. (1998) Noninfectious, Nonallergic Rhinitis (NINAR): considerations on Possible Mechanisms. *American Journal of Rhinology* 12:65-72.
- [16] Fokkens W. J. (2002) Thoughts on the Pathophysiology of Nonallergic Rhinitis. *Current Allergy and Asthma Reports* 2:203-209.
- [17] Halderman A., Sindwani R. (2015) Surgical management of vasomotor rhinitis: A systematic review. *American Journal of Rhinology & Allergy* 08:45:35.
- [18] Lieberman P. L., Smith P. (2016) Nonallergic Rhinitis Treatment. *Immunol Allergy Clin N Am* 16:0889-8561.
- [19] Lee C., Corren J. (2007) Review of azelastine nasal spray in the treatment of allergic and non-allergic rhinitis. *Expert Opin. Pharmacother* 8(5):701-709
- [20] Singh U., Bernstein J. (2014) Intranasal Capsaicin in Management of Nonallergic (Vasomotor) Rhinitis. *Fortschritte der Arzneimittelforschung*
- [21] Meltzer E.O. (1997) The Pharmacological Basis for the Treatment of Perennial Allergic Rhinitis and Non-Allergic Rhinitis with Topical Corticosteroids. *Allergy* 52(suppl. 36): 33-40.
- [22] Daramola O.o., Kern R.C. (2016) An update regarding the treatment of nonallergic Rhinitis. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 24:10–14.
- [23] Varricchio A., Capasso M., Lucia A., Avvisati F., Varricchio A.M., Bettoncelli G., Ciprandi G. (2011) Intranasal Flunisolide Treatment in Patients with Non-Allergic Rhinitis. *International Journal of Immunopathology and Pharmacology* 2:401-409.

- [24] Poletti D., Iannini V., Casolari P., Contoli M., Papi A., Kirkham P., Hansel T.T., Chung K.F., Barnes P.J., Pastore A., Pelucchi S., Adcock I.M., Caramori G. (2016) Nasal inflammation and its response to local glucocorticoid regular treatment in patients with persistent non-allergic rhinitis: a pilot study. *Journal of Inflammation* 13:26.
- [25] h. M. Blom H.M., Severijnen A. W. F. M., Van Rijswijk J B., Mulder P. G. H., Van Wijk R.G., Fokkens W. J. (1998) The long-term effects of capsaicin aqueous spray on the nasal mucosa. *Clinical and Experimental Allergy* 28:1351–1358
- [26] Gevorgyan A., Segboer C., Gorissen R., Van Drunen C.M., Fokkens W. (2015) Capsaicin for non-allergic rhinitis (Review). *The Cochrane Collaboration*
- [27] Juto J., Axelsson M. (2014) Kinetic oscillation stimulation as treatment of non-allergic rhinitis: an RCT study,. *Acta Oto-Laryngologica* 134:506–512.
- [28] Fernandes C.M.C. (1994) Bilateral transnasal vidian neurectomy in the management of chronic rhinitis. *The Journal of Laryngology and Otology* 108:569-573.