



ARTIGO ORIGINAL

Azelastina intranasal no tratamento da rinite alérgica perene em crianças

Intranasal azelastine in the treatment of perennial allergic rhinitis in children

Carlos Alberto A. Oliveira¹, Cinara Roberta Braga¹, Dirceu Solé², Charles K. Naspitz³

Resumo

Avaliamos a azelastina tópica intranasal no tratamento de crianças com rinite alérgica perene. Estes pacientes (N=25), portadores de rinite alérgica perene há pelo menos um ano (espirros, prurido, coriza e obstrução nasal constantes), tinham idades entre 5 e 15 anos. O estudo foi realizado em duas ocasiões. Na primeira, ao início do estudo as crianças foram aclimatizadas em sala com temperatura e umidade relativa do ar constantes para realização de rinomanometria anterior ativa (RNMAA). Após vinte minutos, foram instiladas duas gotas de solução de NaCl a 0,9% (SF) e, em seguida, foi realizada a medição da resistência nasal total (RNT) e da condutância nasal total (CNT). A seguir foram aplicados 0,14mg/narina de azelastina, sendo realizadas novas medições aos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos. Ao final desse período foi aplicado agente vasoconstritor (fenoxazolina 0,05%), sendo novamente registradas a RNT e a CNT 15 e 30 minutos após. Finda essa fase, os pacientes foram liberados com prescrição de azelastina na mesma dose, duas vezes ao dia, durante 14 dias. Ao final desse período foram submetidos a nova RNMAA. Os pacientes foram avaliados clinicamente nos dias 3, 7 e 14. Foi dada uma nota clínica para os seguintes sinais/sintomas: espirros, prurido nasal, rinorréia, edema de mucosa e obstrução nasal. Durante o tratamento, os pacientes foram orientados a preencher diários de sintomas considerando espirros, prurido nasal, coriza e obstrução nasal. Na primeira avaliação não documentamos alterações da RNT e da CNT após a aplicação intranasal da azelastina. Este fato ocorreu apenas após a aplicação do agente vasoconstritor. O mesmo foi observado ao avaliarmos os pacientes (N=22) no 14º dia de tratamento com azelastina. Redução significativa da nota clínica dada pelo médico assim como pelo paciente ocorreu a partir da primeira semana de tratamento. Alterações significativas foram documentadas para os sintomas de prurido e espirros. Concluímos que a azelastina tópica intranasal é recurso terapêutico eficaz no tratamento de pacientes com rinite alérgica perene, principalmente naqueles em que a obstrução nasal não é importante.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(6):394-399: rinite alérgica, anti-histamínicos, azelastina, criança.

Abstract

Twenty-five patients (5-15 years old) with perennial allergic rhinitis (PAR) for at least one year were treated with intranasal azelastine. The study was conducted in two separate occasions. In the first study, in a special prepared room, the patients underwent Active Anterior Rhinomanometry (AAR). Twenty minutes later, after 2 drops of saline installed in each nostril, the Total Nasal Resistance (TNR) and Total Nasal Conductance (TNC) were measured. This was followed by the intranasal application of azelastine (0.14 mg/nostril) and the TNR and TNC were measured at 15,30,60,90 and 120 minutes. At the end of this period, a topical vasoconstrictor (fenoxazoline 0.05%) was instilled and TNR and TNC measured after 15 and 30 minutes. The patients were discharged with a prescription of intranasal azelastine, same dose, for 14 days, with diary cards. Clinical evaluation and clinical score were performed at days 3,7 and 14. There were no changes in TNR and TNC after the acute and prolonged (14 days) use of azelastine, which was observed after the use of fenoxazoline. Clinical scores (physician and patient), according to the diary card, were significant for itching and sneezing after 7 days of treatment. Intranasal azelastine is useful for the therapeutic management of PAR, mainly in those for whom nasal blockage is not important.

J. pediatr. (Rio J.). 1996; 72(6):394-399: allergic rhinitis, antihistamines, azelastine, children.

Introdução

Os anti-histamínicos constituem grupo de fármacos largamente utilizados no tratamento das doenças alérgicas, sobretudo a rinite alérgica. Atuam competindo com a histamina pelos recep-

1. Pós-graduandos da Disc. de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Dep. Pediatria - Univ. Fed. São Paulo - Escola Paulista de Medicina.
2. Professor Adjunto, Doutor e Chefe da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.
3. Professor Titular da Disc. Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Depto. de Pediatria - Univ. Fed. São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

tores H1 e, portanto, são mais eficazes se administrados previamente à exposição ao alérgeno. Por serem lipofílicos, sobretudo os “clássicos”, atravessam a barreira hematoencefálica, fixam-se aos receptores H1 cerebrais e apresentam a sonolência como um dos principais efeitos colaterais. Com o advento dos “não clássicos”, parte desses efeitos foram controlados. Entretanto, ganho ponderal tem ocorrido com alguns deles¹.

O desenvolvimento de produtos para uso tópico intranasal tem, de certo modo, facilitado a abordagem terapêutica de pacientes portadores de rinite alérgica. A administração tópica desses fármacos torna-os mais interessantes, pois permite ação anti-H1 potente sem os efeitos colaterais indesejáveis observados com os administrados por via oral. Até o presente momento, dois produtos estão disponíveis, azelastina e levocabastina, e têm sido muito utilizados^{1,2}. Atuam de modo eficaz no controle dos sintomas dependentes de estimulação dos receptores H1, ou seja, prurido, espirros e coriza, e pouco sobre a obstrução nasal³⁻⁵.

Estudos recentes têm demonstrado para a azelastina, além de ação anti-H1, outras propriedades anti-alérgicas⁶⁻⁸. Em pacientes com rinite alérgica perene tem sido tão eficaz no controle de sintomas quanto os produtos administrados por via oral⁹⁻¹¹.

Foi objetivo do presente estudo avaliar a ação da azelastina tópica nasal sobre a rinite alérgica perene em crianças.

Casuística e Método

Vinte e cinco crianças atópicas portadoras de rinite alérgica perene (obstrução nasal, prurido nasal, coriza e espirros constantes) há pelo menos 1 ano, com teste cutâneo positivo ao *D. pteronyssinus* foram avaliadas no presente estudo. Esses pacientes, com idades entre 5 e 15 anos, 10 do sexo masculino, eram acompanhados na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina.

Os pacientes foram avaliados em duas ocasiões. Durante a primeira, estudou-se o efeito da aplicação intranasal de azelastina (0,14 mg/narina) e de um agente vasoconstritor (fenoxazolina, 0,05%; 2 gotas/narina) sobre a resistência nasal total (RNT) e a condutância nasal total (CNT), medidas por rinomanometria anterior ativa (RMNAA). Na segunda, realizada 14 dias após, os pacientes vinham recebendo de modo contínuo a azelastina intranasal (0,14 mg/narina, 2 vezes /dia) e foram avaliados os mesmos parâmetros.

A RNMAA foi realizada conforme já padronizado, empregando-se rinomanômetro Berger (Modelo RM 302, Eletromedicina Berger Indústria e Comércio Ltda.)¹². A pressão (P) foi padronizada a 100 Pa, de modo que a deflexão de 1 cm no traçado de P correspondia a 2 cm de H₂O e a mesma medida para o fluxo (V) a 10 L/minuto. As

medições de P e V foram realizadas consecutivamente em cada narina para cálculo posterior da resistência (P/V) e da condutância (V/P) e, então, a RNT e a CNT foram calculadas baseando-se na equação para resistências em paralelo¹².

$$RNT \text{ (cmH}_2\text{O/L/min)} = \frac{RN \text{ direita} \times RN \text{ esquerda}}{RN \text{ direita} + RN \text{ esquerda}}$$

Trinta minutos antes da instilação da azelastina, as crianças foram ambientalizadas em sala climatizada com T (25° C) e umidade relativa do ar (80%) constantes. Após 20 minutos de adaptação, no interior dessa sala, foram realizadas as medições dos valores basais^{13,14}. A seguir foram instiladas, em cada narina, 2 a 3 gotas de solução de NaCl a 0,9% (SF) e 5 minutos após foram realizadas as medições da RNT e da CNT, que foram denominadas de SF. A seguir foram aplicados dois jatos de azelastina solução intranasal (0,14 mg/jato) em cada narina e realizadas novas medições de RNT e CNT aos 15, 30, 60, 90 e 120 minutos. Findo esse período, foi aplicado o agente vasoconstritor, sendo realizadas novas determinações 15 e 30 minutos após.

Ao final dessa avaliação, as crianças foram liberadas com a prescrição de instilação intranasal de azelastina (0,14mg/narina, 2 vezes/dia) durante 14 dias. Durante esse período foram orientados a preencher um diário de sintomas segundo a sua presença (nota=1) ou não (nota=0): espirros, prurido, rinorréia e obstrução. Esses sintomas foram anotados no período da manhã e à noite, de modo que a nota máxima para cada sintoma era 2. Os pacientes foram reavaliados clinicamente aos 3°, 7° e 14° dias do tratamento, sendo-lhes dada nota clínica pelo médico conforme a escala: 0 = ausente, 1 = leve, 2 = moderado e 3 = intensa, para os sintomas e sinais: espirros, prurido nasal, rinorréia, obstrução nasal e edema da mucosa nasal.

No 14° dia, os pacientes (N=22) foram reavaliados e submetidos a nova RNMAA, obedecendo os mesmos critérios da primeira avaliação e determinando RNT e CNT nos tempos: basal, SF, 15 e 30 minutos após aplicação intranasal de agente vasoconstritor.

Para análise das variáveis foram empregados testes não paramétricos: Análise de Variância por Postos de Friedman e Teste de Wilcoxon para variáveis dependentes, em ambos fixando-se em 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

Resultados

Durante a primeira avaliação, todos os pacientes toleraram bem a aplicação intranasal da azelastina. Apenas 3/25 pacientes desencadearam crise de espirros e 16/25 referiram gosto amargo na boca. Com relação à RNT, observamos manutenção dos valores durante todo o estudo, com elevação não significativa a partir dos 30 minutos de sua aplicação. Entretanto, redução significativa foi observada apenas após a instilação intranasal do vaso-

Tabela 1 - Valores de RNT e CNT de crianças com rinite alérgica perene (N=25) após instilação intranasal aguda de azelaína (28 mg/narina) e agente vasoconstritor (fenoxazolina, 0,05%)

	A BASAL	B SF	C 15 A	D 30 A	E 60 A	F 90 A	G 120 A	H 15 VC	I 30 VC
CNT	0,126	0,124	0,125	0,100	0,150	0,104	0,114	0,309	0,297
RNT	1,66	1,66	1,60	1,89	1,83	2,14	1,69	0,89	0,78

Friedman CNT Hcalculado = 77,4 A,B,C,D,E,F,G < H,I
RNT Hcalculado = 90,8 A,B,C,D,E,F,G > H,I

constritor (Tabela 1). Situação inversa ocorreu com a CNT. Observamos modificações discretas após a aplicação da azelaína, com elevação significativa após o vasoconstritor (Tabela 1).

A segunda avaliação foi realizada em 22 pacientes. Os demais foram excluídos por terem apresentado quadro infeccioso. Com relação à avaliação clínica verificamos redução significativa da nota clínica total média a partir do final da primeira semana de tratamento. Essa redução foi sobretudo motivada pelo controle dos sintomas dependentes de estimulação H1 (Tabela 2).

Tabela 2 - Nota clínica (média) segundo o médico durante avaliação dos pacientes nos diferentes tempos

Sinal / Sintoma	Dia 0 (a)	Dia 3 (b)	Dia 7 (c)	Dia 14 (d)
Espirros	2,3	0,9	0,7	0,5
Prurido nasal	1,8	0,6	0,2	0,5
Rinorréia	1,5	1,2	0,9	0,8
Obstrução nasal	2,5	2,2	1,9	1,6
Edema de mucosa	2,6	2,4	2,0	2,1
Total	10,9	7,5	5,8	5,6

Análise da variância por postos de Friedman $p < 0,05$

Espirros e Prurido nasal: a>b,c,d

Nota total: a>c,d; b=c=d

Demais a=b=c=d

Nessa ocasião verificamos que não houve modificação dos valores de RNT e CNT antes e após a aplicação de SF. Alterações significativas ocorreram após a aplicação de agente vasoconstritor (Tabela 3). A análise comparativa dos parâmetros ao início e no 14° dia de tratamento revelou serem todos semelhantes nos vários tempos estudados (Tabela 3). Com relação aos dados registrados no diário dos pacientes, observamos redução significativa da nota média total em decorrência da diminuição significativa dos espirros e prurido (Tabela 4).

Discussão

O hidrocloreto de azelaína, antagonista de receptores H1, é um derivado ftalazinona e tem estrutura molecular diferente dos atualmente disponíveis para o tratamento de doenças alérgicas. Tem se revelado útil no tratamento de doenças alérgicas do trato respiratório, urticária crônica, dermatite atópica e alguns tipos de reações anafiláticas e anafilatóides decorrentes da exposição a certas medicações, agentes diagnósticos ou mesmo alimentos¹⁵.

Após administração de dose única por via oral, é rapidamente absorvida e atinge concentração pico após 5 horas, e sua meia vida de eliminação é de 20 horas, o que lhe permite ser administrada uma vez ao dia^{7,15,16}. Quando empregada para uso tópico controla o prurido, espirros e rinorréia em 2 a 3 horas após a sua administração^{16,17}.

Estudos *in vivo* e *in vitro* documentam ter a azelaína propriedades antialérgicas reveladas pela capacidade de inibir a liberação imunológica e não imunológica de histamina e leucotrienos C4 e D4 por mastócitos e basófilos humanos e de acetilcolina⁶. A azelaína tem se mostrado capaz de bloquear o broncoespasmo induzido por antígeno em animais⁷. Entretanto, não é capaz de bloquear a resposta tardia da asma induzida por alérgeno em humanos⁸. A capacidade de inibir a quimiotaxia de

Tabela 3 - Valores da RNT e CNT de crianças com rinite alérgica perene (N=22) antes e após aplicação intranasal de azelaína (A) (28 mg/narina, 2 vezes /dia-14 dias) e agente vasoconstritor (VC)

	1° Dia		14° Dia		Wilcoxon (p)	
	CNT	RNT	CNT	RNT	CNT	RNT
BASAL	0,113	2,047	0,109	3,918	0,7412	0,4751
S.F.	0,121	2,070	0,119	3,090	0,9482	0,1832
15 VC	0,322	0,814	0,285	0,873	0,1178	0,3945
30 VC	0,316	0,846	0,321	0,934	0,8960	0,4549

Wilcoxon 1 x 14 dias CNT 1 = 14
RNT 1 = 14

Tabela 4 - Nota clínica semanal (média) segundo informação dos pacientes

Sintoma	1ª semana	2ª semana	Wilcoxon (p)
Obstrução nasal	1,53	1,42	0,4375
Prurido	0,69	0,42	0,0078*
Coriza	1,20	0,80	0,0371*
Espirros	0,90	0,71	0,3108
Total	4,30	3,33	0,0195*

* valores significantes

macrófagos de cobaios e de diminuir a produção de radicais superóxido por neutrófilos e eosinófilos humanos, caracterizam potencial ação antiinflamatória.

Acredita-se que a ação da azelastina em vários tecidos, células e mediadores ocorra como resultado da sua capacidade em antagonizar os íons cálcio e a calmodulina. Assim, atuaria interferindo com a entrada ou utilização do cálcio pelas células inflamatórias e da síntese-secreção de mediadores dependentes de cálcio e da calmodulina¹⁵.

Em pacientes com rinite alérgica sazonal, o emprego da azelastina durante a estação polínica tem sido acompanhado por melhora dos sintomas alérgicos totais em cerca de 60% empregando-se doses de 1-2 mg, 2 vezes ao dia⁹⁻¹¹. Em pacientes com asma, o emprego de doses maiores tem sido acompanhado por incremento de até 27,5% nos valores de VEF1 quando comparados aos valores basais^{7,8}.

A aplicação tópica de antagonistas de receptores H1 à mucosa nasal pode prevenir ou aliviar sintomas de rinite alérgica. Em estudos de curta duração, em pacientes com rinoconjuntivite alérgica, os anti-histamínicos tópicos têm sido eficazes em aliviar o prurido, os espirros e a rinorréia. Estudos avaliando relação dose-efeito apontam como dose recomendável para a azelastina a aplicação de dois jatos em cada narina uma vez ao dia¹⁸. Entretanto, sua ação é discreta sobre a obstrução^{4,5,18-21}. Em estudo recente a levocabastina mostrou-se tão eficaz quanto o cromoglicato dissódico no controle de pacientes com rinoconjuntivite sazonal. Entretanto, documentou-se melhora significativamente maior da congestão nasal entre os que receberam levocabastina. Justifica-se que a administração intranasal seria capaz de proporcionar maiores concentrações locais do agente ativo do que a dose oral, produzindo maiores efeitos clínicos¹⁹.

Em estudo comparativo entre azelastina, dipropionato de beclometasona e placebo, durante a estação polínica, pacientes com rinoconjuntivite alérgica sazonal apresentaram redução significativa dos sintomas nasais, do consumo de medicação acessória e de eosinófilos em lavado nasal quando em tratamento com droga ativa. Entretanto,

nenhum dos esquemas foi capaz de evitar a piora da hiperreatividade brônquica à metacolina durante a estação polínica⁵.

Em nosso estudo, segundo a avaliação do médico assistente, observamos melhora clínica geral a partir da primeira semana de tratamento às custas de redução significativa dos sintomas dependentes de estimulação H1. Ação discreta ocorreu sobre a rinorréia, obstrução nasal, alteração do olfato e edema da mucosa nasal. O mesmo fato foi observado com relação ao diário dos pacientes.

Watson et al., avaliando parâmetros objetivos (rino-manometria) e subjetivos (escore de sintomas e escala analógica), verificaram que as crianças portadoras de rinite alérgica por eles avaliadas subestimavam muito os seus sintomas nasais a ponto de não conseguirem estabelecer coeficiente de correlação significante entre as notas clínicas por elas dadas e os valores de resistência observados à RNM²².

Desse modo e para melhor objetivarmos as possíveis alterações decorrentes do tratamento com azelastina, utilizamos também a RNM. Esta constitui método utilizado para diagnosticar obstrução nasal e os efeitos do tratamento sobre ela; para quantificar o grau de obstrução relacionada a defeitos anatômicos com repercussão funcional; para indicar e avaliar pacientes com apnéia do sono por causas obstrutivas e para determinar a resposta nasal a testes de provocação^{23,24}.

A RMNAA é um método prático e fisiológico que não requer muita cooperação do paciente e pode ser realizada mesmo em crianças pequenas^{14,25}. Com o emprego de olivas nasais podem-se obter os valores separadamente das resistências das narinas D e E. O cálculo da RNT evita as alterações dependentes do ciclo nasal e a aclimação das crianças durante a realização das medições faz com que todas as crianças sejam submetidas a condições ambientais semelhantes. Em nosso estudo verificamos que a instilação aguda e mesmo por tempo prolongado não foi capaz de proporcionar melhora do fluxo nasal. Esse fato somente foi observado com a administração do agente vasoconstritor. *Embora o escore clínico obtido pelo diário do paciente possa ter aspecto subjetivo, houve concordância total entre a não modificação da obstrução nasal, tanto pela RNM quanto pelo diário. Entretanto, conclusões mais definitivas eventualmente poderiam ser obtidas com a inclusão de grupo placebo controle.*

Outro fato a apontar foi o de termos excluído alguns pacientes que apresentaram quadro de infecção das vias aéreas superiores. Estudos avaliando pacientes com rinite alérgica e controles normais infectados experimentalmente com rinovírus observaram aumento do número de espirros, do volume das secreções, da rinorréia induzida por histamina e ar frio, de modo semelhante. Documentou-se aumento da responsividade da mucosa nasal à histamina e à inalação de ar frio durante o período pós-sintomático de infecção pelo rinovírus, sem diferenças entre alérgicos e não alérgicos²⁶.

Estudos experimentais têm demonstrado que para os rinovírus promoverem infecção, ligam-se às células da mucosa por meio de moléculas de adesão, sobretudo a ICAM-1 (*Intercellular adhesion molecule*). Durante a inflamação alérgica, há aumento de expressão dessas e de outras moléculas de adesão. Este fato, em parte, pode justificar a maior frequência de quadros virais em pacientes alérgicos. Assim, as infecções virais podem atuar como desencadeantes^{27,28}. A azelastina, assim como outros anti-histamínicos, é capaz de reduzir a expressão aumentada do ICAM-1, reduzindo a possibilidade de infecção viral²⁹.

Alterações bioquímicas, celulares e morfológicas têm sido documentadas em associação à inflamação nasal. Como a exposição ao alérgeno e à infecção viral causam inflamação da mucosa por ativação das vias da cascata dos mediadores inflamatórios, é razoável supor que a sua exposição a outros estímulos de intensidade e duração suficientes para provocar inflamação possa alterar a reatividade nasal.

Em conclusão, no presente estudo observamos que a azelastina intranasal, administrada a crianças com rinite alérgica perene proporcionou controle de sintomas dependentes de estimulação H1 atuando pouco sobre a obstrução nasal. *É arma terapêutica de valia para esses pacientes, sobretudo os que apresentam reações colaterais importantes com os anti-histamínicos H1 sistêmicos e/ou que eventualmente necessitem tratamento concomitante com antimicóticos sistêmicos ou com antibióticos macrolídeos.*

Referências bibliográficas

1. Simons FER. Antihistamines. In: Mygind N, Naclerio RM (ed). Allergic and non-allergic rhinitis. Philadelphia: WB Saunders, 1993: 123-36.
2. International Rhinitis Management Working Group. International Consensus Report on the Diagnosis and Management of Rhinitis. Allergy 1994; 49:1-34.
3. Simons FER. New medications for rhinitis. In: Busse WW, Holgate ST (ed.) Asthma and Rhinitis. Boston: Blackwell Scientific, 1995: 1325-36.
4. MacTavish D, Sorkin EM. Azelastine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential. Drugs 1989; 38: 778-800.
5. Pelucchi A, Chiapparino A, Mastropasqua B et al. Effect of intranasal azelastine and beclomethasone dipropionate on nasal symptoms, nasal cytology, and bronchial responsiveness to methacholine in allergic rhinitis in response to grass pollens. J Allergy Clin Immunol 1995; 95:515-23.
6. Aizawa H, Inoue H, Miyazaki N et al. Effects of azelastine on vagal neuroeffector transmission in canine and human airway smooth muscle. J Allergy Clin Immunol 1990; 86: 171-6.
7. Kemp JP. New drugs in the treatment of asthma. Immunol Allergy Clin N Amer 1991;11: 233-49.
8. Twentyman OP, Ollier S, Holgate ST. The effect of H1-receptor blockade on the development of early- and late-phase bronchoconstriction and increased bronchial responsiveness in allergen-induced asthma. J Allergy Clin Immunol 1993; 91:1169-78.
9. Connell JT, Perhatch JL, Weiler JM. Azelastine a new antiallergy agent: efficacy in ragweed hay fever. Ann Allergy 1985; 55: 392.
10. Meltzer EO, Storms WW, Pierson WE. Efficacy of azelastine in perennial allergic rhinitis; clinical and rhinomanometric evaluation. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 447-54.
11. Weiler JM, Donnelly A, Cambell BH. Multicenter, double blind, multiple dose, parallel groups. Efficacy and safety trial of azelastine, chlorpheniramine and placebo in the treatment of spring allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1988; 82: 801-9.
12. Unno T, Naitoh Y, Sakamoto N, Horikawa H. Nasal resistance measured by anterior rhinomanometry. Rhinology 1986; 24: 49-55.
13. Solomon WR, Mc Lean. Nasal provocative testing. In: Spector SL (ed.) Provocative challenge procedures: Background and Methodology. New York: Futura Publishing Co, 1989: 569-625.
14. Druce HM, Schumacher MJ. Nasal provocation challenge. J Allergy Clin Immunol 1990; 86:261-4.
15. Simons FER, Simons KJ. Antihistamines. In: Middleton Jr E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr NF, Yunginger JW, Busse WW (ed). Allergy principles and practice, 4ª ed, St Louis: Mosby, 1993: 856-92.
16. Perhatch J, Chand N, Diamantis W et al. Azelastine: a novel oral antiasthma compound with several modes of action. In: Kay AB (ed.) Asthma and Allergy: New trends and approaches to therapy. Oxford: Blackwell Scientific, 1989:236-254.
17. Weiler JM, Meltzer EO, Benson PM et al. A dose-ranging study of efficacy and safety of azelastine nasal spray in the treatment of sazonal allergic rhinitis with an acute model. J Allergy Clin Immunol 1994; 94: 972-80.
18. Ratner PH, Findlay SR, Hampel F Jr et al. A double blind, controlled trial to assess the efficacy and safety of azelastine nasal spray in seasonal allergic rhinitis. J Allergy Clin Immunol 1994; 94:818-25.
19. Bahmer FA - Topical levocabastine - an effective alternative to oral antihistamines in seasonal allergic rhinoconjunctivitis. Clin Exper Allergy 1995; 25:220-7.
20. Dechant KL, Goa KL. Levocabastine, a review of its pharmacological properties and therapeutic potential as a topical antihistamine in allergic rhinitis and conjunctivitis. Drugs 1991; 41:202-24.
21. Vermeulen J, Mercer M. Comparison of the efficacy and tolerability of topical levocabastine and sodium chromoglycate in the treatment of seasonal allergic rinoconjunctivitis in children. Pediatr Allergy Immunol 1994; 5: 209-14.
22. Watson WTA, Roberts JR, Becker AB et al. Nasal patency in children with allergic rhinitis: correlation of objective and subjective assessment. Ann Allergy Asthma Immunol 1995; 74:237-40.
23. Clement PAR. Committee report on standardization of rhinomanometry. Rhinology 1984, 22:151-5.
24. Clement PAR, Hirsh C. Rhinomanometry: a review. Otolaryngology 1984; 46:173-91.

25. Jones AS, Lancer JM, Stevens JC et al. Rhinomanometry: do the anterior and posterior methods give equivalent results? *Clin Otolaryngol* 1987; 12: 109-14.
26. Doyle WJ, Skoner DP, Seroky JT et al. Effect of experimental rhinovirus 39 infection on the nasal response to histamine and cold air challenges in allergic and nonallergic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93:534-42.
27. Staunton DE, Merluzzi VJ, Rothlein R, Barton R, Marlin SC, Springer TA. A cell adhesion molecule, ICAM-1, is the major surface receptor for rhinoviruses. *Cell* 1989; 56: 39-46.
28. Canonica GW, Pronzato C, Fiorino N, Ciprandi G, Bagnasco M. Adhesion molecules- a review of their clinical roles in allergic inflammation. *ACI News* 1993; 5:80-4.
29. Canonica G.W. Role of adhesion molecules in allergic rhinitis - Proceedings. XVI ECACI 95, Monduzzi Ed, Italy, 1995:137-142,

Endereço para correspondência:

Dr. Dirceu Solé

Av. Paes de Barros 844 - apto. 61

CEP 03114-000 - Mooca - São Paulo - SP

Fax (011) 570.1590