

Doenças Alérgicas nas Crianças: Uma Perspectiva do Otorrinolaringologista

Maria C. Veling

Introdução

Atopia, um termo frequentemente utilizado indistintamente para alergias em geral, refere-se à predisposição genética para o desenvolvimento da doença alérgica, sendo tipicamente associado com respostas imunológicas aumentadas para alérgenos inalatórios e alimentares. O fenótipo associado à atopia parece ter uma origem genética complicada e variável, com interações genético-ambientais significativas¹. Os fatores de risco para alergias inalatórias em crianças incluem ter um parente de primeiro grau com alergias, alergia alimentar na infância e dermatite atópica.

Ao descrever a doença alérgica em crianças, a hipótese da marcha alérgica é frequentemente usada para explicar a progressão de achados. Começa com dermatite atópica na criança, seguida por uma sequência típica de alergia alimentar, rinite e asma²⁻⁵. O padrão temporal descrito na marcha alérgica pode não ser uma simples progressão, sendo fortemente influenciado por fatores genéticos e ambientais. Tendo em mente esta evolução, as crianças com doença inflamatória crônica ou recorrente do sistema respiratório superior devem ser avaliadas para alergias inalatórias.

Rinite alérgica

A rinite alérgica (RA) é a doença crônica mais comum na infância, nos Estados Unidos⁶, com uma incidência que varia de 20-40%^{7,8}. Em 2009, otorrinolaringologistas receberam uma enquete por telefone como parte do *Pediatric Allergies in America Survey*, tendo então sido estimado que 41% das crianças entre 4 a 17 anos de idade, apresentavam rinite alérgica⁷⁻⁸.

A rinite alérgica é definida de acordo com a iniciativa das guias de orientação ARIA - *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, como uma alteração crônica da via aérea superior, induzida por inflamação mediada pela IgE, após a exposição de pacientes sensibilizados a alérgenos específicos⁹. Os sintomas incluem a congestão nasal, a rinorreia, os espirros, o prurido nasal e a drenagem de secreção posterior pela nasofaringe. Dependendo da duração dos sintomas, a rinite alérgica é classificada como intermitente (sintomas por <4 dias por semanas ou uma duração de <4 semanas por ano) ou persistente (sintomas que ocorrem >4 dias por semana e que são presentes por >4 semanas por ano). O efeito na qualidade de vida é subdividido tanto como “doença moderada” (sem impacto nas atividades diárias, sem interrupção do sono e sem outros sintomas mais problemáticos) ou como “doença de moderada a grave” (um ou mais dos sintomas mencionados previamente). Outras guias de orientação (e o FDA - *Food and Drug Administration*) dividem a RA em sazonal e perene¹⁰.

Diagnóstico

A rinite alérgica tem uma apresentação clínica variada em crianças, e que depende da idade, da duração da alergia durante a exposição e da extensão da doença de base. Além disso, seus sintomas podem ser semelhantes aos das infecções respiratórias superiores recorrentes, uma ocorrência comum na infância, levando ao subdiagnóstico e tratamento do processo alérgico nessas crianças. Embora a RA não ameace a vida, ela pode ter um impacto significativo na qualidade de vida da criança ¹¹, afetando o desempenho escolar, o sono, bem como a saúde física e emocional ⁸.

O diagnóstico da RA tem como base a avaliação clínica e os testes para alergia.

A história de eczema ou alergia alimentar na infância é uma manifestação frequente da doença alérgica, sendo ambos fatores de risco para o desenvolvimento posterior da alergia inalatória ¹². Foi demonstrado que bebês com dermatite atópica têm risco para desenvolver a asma de 30% e um risco de desenvolver RA de 35% ^{13,14}.

A história típica e os sintomas associados com alergias inalatórias incluem a congestão nasal crônica com secreção clara intermitente, ronco também intermitente, olhos que lacrimejam e apresentam prurido, espirros, respiração oral, prurido do nariz, infecções sinusais recorrente e efusões crônicas da orelha média. Os sintomas são piores em certas épocas do ano, exacerbados por mudanças climáticas ou com certas exposições aos alérgenos. Muitas vezes há uma história familiar positiva com sintomas semelhantes.

Ao exame físico, os achados sugestivos de doença alérgica incluem uma linha horizontal acima do dorso nasal, muitas vezes referida como uma “saudação alérgica”, resultante da constante fricção do nariz, de maneira ascendente. Outros achados incluem olheiras sob os olhos, mucosa nasal congestionada, hipertrofia das conchas nasais, coriza hialina, líquidas, drenagem nasal posterior entre outros. Um exame mais aprofundado pode revelar eczema ou chiado, que é frequentemente visto em pacientes alérgicos.

O teste de alergia cutânea pode ser realizado em pacientes de qualquer idade ¹⁵, no entanto, como mencionado anteriormente, a sensibilização precoce aos alérgenos inalatórios na infância ocorre com frequência ² e raramente há necessidade de testá-los em crianças menores de 4 anos. Herr *et al* ¹⁶ usaram um questionário padronizado para avaliar 1850 bebês em seu *check-up* de 18 meses, para identificar crianças com sintomas de RA, como coriza, obstrução nasal e espirros e que não tinham resfriado. As crianças sintomáticas e assintomáticas foram então testadas para alergia utilizando uma triagem específica para IgE inalatória. O teste não identificou corretamente as crianças com história sugestiva de RA. Além disso, os resultados dos testes revelaram uma IgE específica elevada para inalantes em doentes sem história de sintomas alérgicos.

Isto é sugestivo de que a rinite alérgica é rara aos 18 meses de idade e que o rastreamento de crianças com IgE específica elevada não tem especificidade na identificação de crianças com sintomas clínicos. Em crianças mais velhas, o teste de alergia não deve ser realizado na ausência de sintomas clinicamente relevantes, pois produz taxas de falso-positivo inaceitáveis. Isto foi demonstrado no Terceiro

Inquérito Nacional de Saúde e Nutrição (*Third National Health and Nutrition Survey*¹⁷), onde foi obtido um teste cutâneo positivo em 53,9% de 10.509 doentes randomizados aleatoriamente.

Em crianças com um alto grau de suspeita de alergias a inalantes, os testes para alérgenos apenas os que ficam dentro de casa (*indoors*), irão identificar a maioria das crianças sensibilizadas como demonstrado por Sahiner *et al*¹⁸. Em seu estudo, 432 crianças com menos de 2 anos de idade com asma foram testadas com um painel completo de alérgenos inalantes, incluindo alérgenos *indoors* e fora das casas (*outdoors*) ou alérgenos *indoors* isoladamente. A taxa de sensibilização foi igual entre os dois grupos, concluindo-se que, nos muito jovens, o teste de alérgenos *indoor* isoladamente, identificará a maioria das crianças acometidas. Também é importante lembrar que os testes de pele negativos para alergia na primeira infância não excluem a sensibilização e sintomas alérgicos em uma idade mais velha¹⁹.

Tratamento

O tratamento da RA em crianças é semelhante ao dos adultos, e consiste em evitar os alérgenos, controles ambientais, terapia farmacológica e dessensibilização para alérgenos específicos. Para obter informações detalhadas sobre o tratamento, refiro o leitor a um excelente capítulo “Atualização sobre o Tratamento da Rinite Alérgica” pelo Dr. F. Baroody e Dra Sih, que pode ser encontrado no XIV Manual da Otorrinolaringologia Pediátrica da IAPO. Os pontos-chave a serem lembrados a respeito de cada modalidade de tratamento serão discutidos abaixo.

Evitar alérgenos e controle ambiental

Uma opção trabalhosa e cara é aquela de se evitar alérgenos e o controle ambiental. Infelizmente, tem sido demonstrado que, apesar de medidas bem sucedidas para evitar os alérgenos, a sua eficácia clínica é, frequentemente, desapontadora²⁰⁻²³. O *Clinical Practice Guideline on Allergic Rhinitis* considera que evitar os alérgenos e manipular o ambiente é uma “opção” para os pacientes nos quais se tenha identificado alérgenos que se correlacionam com a sintomatologia clínica¹⁵.

Farmacoterapia

A farmacoterapia para a RA é classificada como terapia dirigida (descongestionantes, anti-histamínicos, antagonistas dos receptores de leucotrienos, etc.) ou imunomodulação (esteroides, imunoterapia, anticorpos monoclonais). A seleção de uma opção de tratamento específico para um doente depende de múltiplos fatores incluindo a idade, o perfil dos sintomas, o custo da medicação, a resposta ao tratamento anterior, a facilidade de administração, as condições clínicas associadas e os efeitos colaterais secundários.

O pilar do tratamento para a RA é o uso de esteroides intranasais. Eles são altamente recomendados para pacientes cujos sintomas afetam sua qualidade de vida¹⁵. Estudos mostraram sua eficácia na redução de sintomas nasais, incluindo congestão, espirros e rinorreia, bem como nos sintomas oculares, tanto em adultos como em crianças^{24,25}. Ao reduzir os sintomas nasais, os esteroides intranasais melhoraram significativamente a qualidade de vida²⁴ e o sono dos pacientes com rinite alérgica^{26,27}. Uma preocupação em relação a sua utilização em crianças é o efeito que os esteroides intranasais poderiam ter sobre o crescimento da criança. Isto tem sido investigado em estudos controlados e, embora os achados não sejam

uniformes, sugerem que, das preparações de esteroides intranasais estudadas em crianças, o propionato de fluticasona e o furoato de mometasona não mostraram efeito sobre o crescimento em comparação com placebo^{28,29}. Portanto, na prática clínica, parece prudente o uso das preparações de esteroides intranasais aqui comentadas, pois não têm impacto negativo sobre o crescimento nas crianças.

Os anti-histamínicos orais demonstraram ser benéficos em crianças com RA-com queixas de espirros e prurido³¹. Em quase todas as situações, são preferidos os anti-histamínicos de segunda geração menos sedantes. Os anti-histamínicos intranasais tópicos mostraram serem iguais ou superiores aos anti-histamínicos orais no tratamento dos sintomas nasais¹⁵. Eles têm a vantagem de chegarem diretamente aos tecidos nasais acometidos, limitando ao mesmo tempo os efeitos sistêmicos³⁰; entretanto, eles são limitados para o uso em crianças de 5 anos ou mais.

Atualmente, os antagonistas de receptor de leucotrienos orais (*oral leukotriene receptor antagonists* - LTRAS) não são recomendados como terapia primária para pacientes com RA¹⁵. No entanto, existem evidências contraditórias quanto à sua eficácia, quando utilizados em combinação com um anti-histamínico oral. Alguns estudos demonstraram melhor resposta clínica quando utilizados em associação, do que quando os medicamentos são utilizados isoladamente^{32,33}, enquanto outros não apresentaram efeito^{34,35}.

Imunoterapia

A imunoterapia deve ser considerada para crianças com qualidade de vida diminuída, que não respondem à farmacoterapia, com ou sem manipulação ambiental. A imunoterapia subcutânea e sublingual em crianças demonstrou ser eficaz³⁶⁻³⁸. A imunoterapia ao alérgeno específico é o único tratamento comprovado para a RA, que tem o potencial de mudar a história natural da doença. É único em seu efeito benéfico sobre as alergias, mesmo após o tratamento ser interrompido, na redução de sensibilizações adicionais, e na redução do desenvolvimento da asma alérgica em crianças³⁶. A imunoterapia também demonstrou melhorar o controle de condições de comorbidade como asma, conjuntivite e melhorar a qualidade de vida específica da doença¹⁵. O risco, tempo e despesa com a imunoterapia precisam ser cuidadosamente pesados contra a gravidade e a capacidade de controlar a doença alérgica.

Outras considerações no paciente alérgico

A RA é raramente encontrada de modo isolado e precisa ser considerada no contexto da doença alérgica sistêmica, que pode estar associada a numerosos transtornos de comorbidade. A seguir comentaremos alguns dos distúrbios mais comumente vistos em crianças com a doença alérgica.

Conjuntivite alérgica

Existe uma grande sobreposição entre a RA e a conjuntivite alérgica e muitas vezes é considerada uma doença única: a rinoconjuntivite. Bielory,³⁹ com base em vários estudos epidemiológicos, estima que há sobreposição em 80% dos pacientes com 10% com RA isolada e 10% com conjuntivite alérgica isolada. Os grandes estudos do ISAAC analisaram a rinoconjuntivite como diagnóstico único, e relataram sintomas em 8,5% dos 6 aos 7 anos e 14,6% entre 13-14 anos. Como tal, as crianças com RA devem ser avaliadas para conjuntivite alérgica e os anti-histamínicos tópicos deverão ser considerados³⁹⁻⁴¹.

Otite média com efusão (OME)

O papel da alergia na patogênese da doença de orelha média tem sido uma questão de debate por muitos anos. Uma verdadeira associação causal entre os dois não está bem estabelecida, embora um estudo recente analisou um grande banco de dados de consultas pediátricas tenha encontrado que em crianças com 6 anos ou mais, a presença da RA aumentou significativamente a probabilidade da OME e da disfunção da tuba auditiva⁴². Ensaios bem projetados, com subpopulações mais bem definidas são necessários para avaliar ainda mais a possível causalidade entre a RA e a OME na criança mais velha. Neste momento, a literatura resultante, incluindo as recentes *Clinical Practice Guidelines on Otitis Media with Effusion*¹⁵ (capítulo 4 da Seção de Ouvido deste Manual), não suporta o tratamento da OME isoladamente com anti-histamínicos, descongestionantes, esteroides orais ou tópicos em crianças³⁻⁴⁶.

Rinossinusite

A estreita proximidade anatômica do nariz e cavidades paranasais, bem como os processos inflamatórios comuns, levou ao conceito de uma via aérea única⁴⁷. Há uma forte evidência de que, especialmente em indivíduos atópicos, a rinite e a rinossinusite sejam manifestações de uma resposta sistêmica. Ambos são caracterizados por inflamação com sobreposição de sintomas como respiração nasal prejudicada e rinorreia. A relação entre a RA e a rinossinusite tem sido investigada em adultos e crianças. Por exemplo, mais de 80% das crianças com rinossinusite têm uma história familiar de alergia, ao contrário de uma frequência geral de alergia populacional de 15-20%⁴⁸.

A rinossinusite é comumente observada em pacientes com asma e RA, sendo um gatilho significativo para a asma em crianças e adultos⁴⁹. A RA também tem sido associada a crianças com asma e OME, com esses pacientes apresentando maior incidência de rinossinusite⁵⁰. Do ponto de vista dos resultados do tratamento, Ramadan e Hinerman⁵¹ num estudo de coorte retrospectivo observaram que a imunoterapia antes da cirurgia endoscópica da cavidade sinusal em crianças com RA melhorou significativamente a taxa de sucesso cirúrgico de 64 para 84%. No entanto, há também estudos sugerindo uma falta de associação entre a doença alérgica e a rinossinusite em pacientes pediátricos⁵².

Distúrbios respiratórios do sono (sleep disordered breathing - SDB)

O distúrbio respiratório do sono emergiu como um dos principais impactos da RA e tem se mostrado mais comum em pacientes com doenças alérgicas do que na população geral⁵³⁻⁵⁵. Acredita-se que a congestão nasal seja o mecanismo mais importante por trás do sono deficiente e da sonolência diurna, e a RA foi identificada como um fator de risco potencial para a o SDB⁵⁶. Em um levantamento de pacientes com RA, 49% das crianças e 51% dos adultos relataram acordar com maior frequência e 49% das crianças e 48% dos adultos apresentavam dificuldade para adormecer por congestão nasal⁵⁷. Estudos epidemiológicos apoiaram refutaram a hipótese de que o SDB e a RA estejam interligadas em adultos e crianças⁵⁸⁻⁶².

Uma revisão sistemática qualitativa dos últimos 25 anos foi publicada examinando a evidência da associação entre a RA e o SDB em crianças. Os autores identificaram 18 artigos com 27.015 pacientes que atenderam aos critérios de inclusão⁶³.

Dois terços dos artigos demonstraram uma associação estatisticamente significativa entre a RA e o SDB. Deve-se notar que a maioria (61%) dos artigos não utilizou polissonografia (PSG) formal para o diagnóstico de SDB e o teste de alergia não foi frequentemente utilizado (39%) para o diagnóstico da RA.

Do ponto de vista imunológico, Ni *et al*⁶⁴ analisaram o papel da proporção Th17 / Treg em crianças com SDB e sua relação com a RA. O estudo revelou que, em comparação com o grupo controle, as crianças com SDB exibiram um aumento significativo no número de células Th17 periféricas (pró-inflamatórias) e diminuições dramáticas no número de células Treg (envolvidas na tolerância imunológica). Além disso, o aumento foi significativamente maior em crianças com SDB que também apresentavam RA em comparação com o grupo com SDB sem a RA. Eles concluíram que o desequilíbrio de Th17 / Treg pode aumentar o risco de desenvolvimento de SDB, e que a RA pode promover o desenvolvimento da doença.

Como conclusão, parece apropriado que a avaliação pré-operatória e a abordagem adequada da RA devam ser consideradas em crianças com SDB

Asma

Devido à relação epidemiológica entre a inflamação crônica das vias aéreas superiores e inferiores⁶⁵, tomar consciência sobre a presença da asma é importante.

Em crianças consideradas com risco para a asma, fazer perguntas específicas sobre distúrbios do sono, dificuldade respiratória em esportes, tosse noturna, sibilância não associada a doença aguda ou após exposição a irritantes ou alérgenos, pode ajudar a identificar as crianças que justifiquem avaliação e tratamento.

Estudos sobre os aspectos terapêuticos da RA e da asma indicam que os tratamentos dirigidos a qualquer uma delas podem aliviar a coexistência das mesmas^{66,67}. Existem fortes indicações, a partir de dados observacionais, de que o tratamento da RA pode resultar em melhores resultados da asma em termos de sintomas, visitas a serviços de emergência e hospitalizações e menores custos globais⁶⁸.

Atualmente, há poucas provas de que evitar os alérgenos ou a mesmo a farmacoterapia específica possam modificar a história natural de alergia respiratória em longo prazo, em particular o desenvolvimento da asma^{21,69,70}. De forma mais promissora é o campo da imunoterapia específica para alérgenos. A imunoterapia específica para alérgenos é uma modalidade de tratamento importante que pode alterar o curso natural da doença alérgica, incluindo a interferência no desenvolvimento da asma alérgica em alguns pacientes⁷¹.

A asma é subdiagnosticada, prejudica a qualidade de vida, sendo que até mesmo a asma persistente leve é potencialmente ameaçadora da vida⁷². A capacidade de identificar a asma, iniciar o tratamento e garantir cuidados contínuos adequados deverá ser o objetivo de cada especialista que cuida de crianças que têm risco conhecido aumentado para esta doença comum.

Conclusão

Uma vez que a alergia é um contribuinte comum da inflamação das vias aéreas superiores, a RA pode apresentar-se com múltiplas comorbidades. A RA pode afetar o desempenho na escola e na qualidade de vida da criança e da família.

As modalidades de tratamento da RA incluem evitar os alérgenos e os controles ambientais, a farmacoterapia, e a imunoterapia. Embora a maioria dos pacientes responda à farmacoterapia, a imunoterapia específica para alérgenos oferece o único tratamento que resulta no controle em longo prazo dos sintomas, com efeitos modificadores da doença, incluindo a prevenção de alergias adicionais e a prevenção da asma alérgica em algumas crianças.

O conhecimento prático da alergia pediátrica é benéfico na avaliação e tratamento de crianças que se apresentam aos médicos, oferecendo uma oportunidade de melhorar substancialmente a qualidade de vida destas crianças.

Referências bibliográficas

1. Holloway JW, Yang IA, Holgate ST. Genetics of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2010; 125 (2 Suppl. 2):S81–S94
2. Kulig M, Bergmann R, Klettke U, *et al.* Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1173–1179.
3. Kapoor R, Menon C, Hoffstad O, *et al.* The prevalence of atopic triad in children with physician-confirmed atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2008; 58:68–73.
4. Ricci G, Patrizi A, Baldi E, *et al.* Long-term follow-up of atopic dermatitis: retrospective analysis of related risk factors and association with concomitant allergic diseases. *J Am Acad Dermatol* 2006; 55:765–771.
5. Van der Hulst AE, Klip H, Brand PL. Risk of developing asthma in young children with atopic eczema: a systematic review. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 120:565–569.
6. Blaiss MS: Allergic rhinitis: Direct and indirect costs. *Allergy Asthma Proc* 2010, 31:375-380.
7. Asher MI, Montefort S, Bj.rkst.n B, *et al.* Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phase One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*.2006;368:733-743.
8. Meltzer E.O., Blaiss M.S., Derebery M.J., *et al.*: Burden of allergic rhinitis: results from the pediatric allergies in America survey. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: pp. S43-S70
9. Bousquet J., Khaltav N., Cruz A.A., *et al.*: Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy* 2008; 63: pp. 8-160.
10. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, *et al.* Diagnosis and management of rhinitis: complete guidelines of the Joint Task Force on Practice Parameters in Allergy, Asthma and Immunology. *American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology. Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(5 Pt 2):478–518.
11. Blaiss MS. Allergic rhinoconjunctivitis: burden of disease. *Allergy Asthma Proc* 2007;28(4):393–7.
12. Wang J, Visness CM, Sampson HA. Food allergen sensitization in inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115(5):1076–80.
13. Lammintausta K, Kalimo K, Raitala R, *et al.* Prognosis of atopic dermatitis. A prospective study in early adulthood. *Int J Dermatol* 1991;30(8):563–8.

14. Illi S, von Mutius E, Lau S, *et al.* The natural course of atopic dermatitis from birth to age 7 years and the association with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113(5):925–31.
15. Seidman MD, Gurgel RK, Lin SY, Schwartz SR, Baroody FM, Bonner JR, Dawson DE, Dykewicz MS, Hackell JM, Han JK, Ishman SL, Krouse HJ, Malekzadeh S, Mims JW, Omole FS, Reddy WD, Wallace DV, Walsh SA, Warren BE, Wilson MN, Nnacheta LC. Clinical practice guideline: allergic rhinitis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2015 Feb;152(1 Suppl):S1-S43.
16. Herr M, Clarisse B, Nikasinovic L, *et al.* Does allergic rhinitis exist in infancy? Findings from the PARIS birth cohort *Allergy*, 66 (2) (2011), pp. 214–221
17. Arbes Jr S.J., Gergen P.J, Elliott L., *et al.* Prevalences of positive skin test responses to 10 common allergens in the US population: results from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*, 116 (2) (2005), pp. 377–383
18. Sahiner UMI, Buyuktiryaki AB, Yavuz ST, Arik Yilmaz E, Cavkaytar O, Tuncer A, Sekerel BE. The spectrum of aeroallergen sensitization in children diagnosed with asthma during first 2 years of life. *Allergy Asthma Proc.* 2013 Jul-Aug;34(4):356-61. Doi: 10.2500/aap.2013.34.3655
19. Pesonen M1, Kallio MJ2, Siimes MA2, Ranki A3. Allergen skin prick testing in early childhood: reproducibility and prediction of allergic symptoms into early adulthood *J Pediatr.* 2015 Feb;166(2):401-6.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.10.009. Epub 2014 Nov 12
20. Gotzsche PC, Johansen HK. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;18:CD001187.
21. Wood RA, Johnson EF, Van Natta ML, Chen PH, Peyton EA. A placebo-controlled trial of a HEPA air cleaner in the treatment of cat allergy. *Am J of Resp and Crit Care Med.* 1998;158:115-120.
22. Sublett JL. Effectiveness of air filters and air cleaners in allergic respiratory diseases: a review of the recent literature. *Curr Allergy Asthma Rep* 2011;11:395–402
23. McDonald E, Cook D, Newman T, Griffith L, *et al.* Effect of Air Filtration Systems on Asthma: A Systematic Review of Randomized Trials. *Chest* 2002;122:1535-1542.
24. Rodrigo GJ, Neffen H. Efficacy of fluticasone furoate nasal spray vs. placebo for the treatment of ocular and nasal symptoms of allergic rhinitis: a systematic review. *Clin Exp Allergy.* 2011;41:160-170.
25. Penagos M, Compalati E, Tarantini F, *et al.* Efficacy of mometasone furoate nasal spray in the treatment of allergic rhinitis: meta-analysis of randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trials. *Allergy.* 2008;63:1280-1291.
26. Yamada T, Yamamoto H, Kubo S, *et al.* Efficacy of mometasone furoate nasal spray for nasal symptoms, quality of life, rhinitis-disturbed sleep, and nasal nitric oxide in patients with perennial allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc.* 2012;33:e9- e16.
27. Meltzer EO, Munafo DA, Chung W, *et al.* Intranasal mometasone furoate therapy for allergic rhinitis symptoms and rhinitis- disturbed sleep. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:65-74.
28. Allen DB, Meltzer EO, Lemanske RF Jr, *et al.* No growth suppression in children treated with the maximum recommended dose of fluticasone propionate aqueous nasal spray for one year. *Allergy Asthma Proc.* 2002;23:407-413.
29. Schenkel EJ, Skoner DP, Bronsky EA, *et al.* Absence of growth retardation in children with perennial allergic rhinitis after one year of treatment with mometasone furoate aqueous nasal spray. *Pediatrics.* 2000;105:E22.
30. Nickels AS, Dimov V, Wolf R. Pharmacokinetic evaluation of Olopatadine for the treatment of allergic rhinitis and conjunctivitis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2011;7:1593-1599.

31. Simons FE, Simons KJ. Histamine and H1-antihistamines: celebrating a century of progress. *J Allergy Clin Immunol*. 2011;128:1139-1150.
32. Lombardo G, Quattrocchi P, Lombardo GR, *et al*. Concomitant levocetirizine and montelukast in the treatment of seasonal allergic rhinitis: influence on clinical symptoms. *Italian Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2006;16:63-68.
33. Meltzer EO, Malmstrom K, Lu S, *et al*. Concomitant montelukast and loratadine as treatment for seasonal allergic rhinitis: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:917-922.
34. Ciebiada M, Barylski M, Gorska Ciebiada M. Nasal eosinophilia and serum soluble intercellular adhesion molecule 1 in patients with allergic rhinitis treated with montelukast alone or in combination with desloratadine or levocetirizine. *Am J Rhinol Allergy*. 2013;27(2):e58-e62.
35. Watanasomsiri A, Poachanukoon O, Vichyanond P. Efficacy of montelukast and loratadine as treatment for allergic rhinitis in children. *Asian Pac J Allergy Immunol*. 2008;26(2-3):89-95.
36. Halken, S, Lau S, Valovirta E. New visions in specific immunotherapy in children: an iPAC summary and future trends. *Pediatr Allergy Immunol*, 19 (Suppl 19) (2008), pp. 60–70
37. Roder E, Berger MY, de Groot H, *et al*. Immunotherapy in children and adolescents with allergic rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatr Allergy Immunol*, 19 (3) (2008), pp. 197–207
38. Lin S *et al*. Sublingual Immunotherapy for the Treatment of Allergic Rhinoconjunctivitis and Asthma: A Systematic Review. *JAMA* 2013;309(12):1278-1288
39. Bielory L. Allergic conjunctivitis and the impact of allergic rhinitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010;10(2):122–34.
40. Fok AO, Wong GW. What have we learnt from ISAAC phase III in the Asia-Pacific rim? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9(2):116–22.
41. Bjorksten B, Clayton T, Ellwood P, *et al*. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the international study of asthma and allergies in childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19(2):110–24.
42. Roditi, R.E., Veling, M. and Shin, J.J. (2015), Age: An effect modifier of the association between allergic rhinitis and otitis media with effusion. *The Laryngoscope*. doi:10.1002/lary.25682
43. Griffin, G, Flynn CA. Antihistamines and/or decongestants for otitis media with effusion (OME) in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 9, CD003423.
44. Simpson, SA, Lewis, J, van der Voort, J *et al*. Oral or topical nasal steroids for hearing loss associated with otitis media with effusion in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011, 5, CD001935.pub3.
45. Van Zon, A, van der Heijden, GJ, van Dongen, TMA, *et al*. Antibiotics for otitis media with effusion in children. *Cochranre Dadtbase Syst Rev* 2012; 9, CD009163.
46. Williamson I, Bengé S, Barton S, *et al*. A double-blind randomised placebo-controlled trial of topical intranasal corticosteroids in 4- to 11-year-old children with persistent bilateral otitis media with effusion in primary care. Health technology assessment (Winchester, England). 2009;13(37):1-144.
47. Krouse JH, Brown RW, Fineman SM, *et al*. Asthma and the unified airway. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007;136(5 Suppl):S75-106.
48. Shapiro GG, Rachelevsky GS. Introduction and definition of sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:417 – 418
49. Georgitis JW, Matthews BL, Stone B. Chronic sinusitis: characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 1995; 106:416 – 421.

50. Brook I, Yocum P, Shah K. Aerobic and anaerobic bacteriology of concurrent chronic otitis media with effusion and chronic sinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2000; 126:174 – 176.
51. Ramadan HH, Hinerman RA. Outcome of endoscopic sinus surgery in children with allergic rhinitis. *Am J Rhinol* 2006; 20:438 – 440.
52. Leo G, Piacentini E, Incorvaia C, et al. Chronic rhinosinusitis and allergy. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18 (Suppl. 18):19 – 21.
53. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, *et al.* The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* 2009;62:e1–e34.
54. Oxford Centre for Evidence Based Medicine. Levels of evidence. March 2009. <http://www.cebm.net/index.aspx?i=1025>. Accessed November 4, 2012.
55. Wells GA, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomized studies in meta-analysis. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp. Accessed November 4, 2012.
56. Anuntaseree W, Rookkapan K, Kuasirikul S, *et al.* Snoring and obstructive sleep apnea in Thai school-age children: prevalence and predisposing factors. *Pediatr Pulmonol.* 2001;32:222–227.
57. Craig TJ, Ferguson BJ, Krouse JH. Sleep impairment in allergic rhinitis, rhinosinusitis, and nasal polyposis. *Am J Otolaryngol* 2008; 29:209–217.
58. Ishman SL, Smith DF, Benke JR, *et al.* The prevalence of sleepiness and the risk of sleep-disordered breathing in children with positive allergy test. *Int Forum Allergy Rhinol* 2012; 2:139–143.
59. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, *et al.* Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:676–683.
60. Urschitz MS, Brockmann PE, Schlaud M, Poets CF. Population prevalence of obstructive sleep apnoea in a community of German third graders. *Eur Respir J* 2010; 36:556–568.
61. Vichyanond P, Suratannon C, Lertbunnaphong P, *et al.* Clinical characteristics of children with nonallergic rhinitis vs with allergic rhinitis. *Asian Pac J Allergy Immunol* 2010; 28:270–274.
62. Park CE, Shin SY, Lee KH, *et al.* The effect of allergic rhinitis on the degree of stress, fatigue and quality of life in OSA patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012; 269:2061–2064
63. Lin SY, Melvin TA, Boss EF, Ishman SL. The association between allergic rhinitis and sleep-disordered breathing in children: a systematic review. *Int Forum Allergy Rhinol.* 2013; 3:504-509.
64. Ni K, *et al.*, Th17/Treg balance in children with obstructive sleep apnea syndrome and the relationship with allergic rhinitis, *Int. J. Pediatr. Otorhinolaryngol.* (2015), <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2015.06.026>
65. Krouse J.H.: The unified airway: conceptual framework. *Otolaryngol Clin North Am* 2008; 41: pp. 257-266
66. Sazonov Kocevar V, Thomas J 3rd, Jonsson L, Valovirta E, Kristensen F, Yin DD, *et al.* Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy.* 2005;60(3):338–42
67. Humbert M, Boulet LP, Niven RM, Panahloo Z, Blogg M, Ayre G. Omalizumab therapy: patients who achieve greatest benefit for their asthma experience greatest benefit for rhinitis. *Allergy.* 2009;64(1):81–4.

68. Thomas M. Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. *BMC Pulm Med.* 2006;6(Suppl 1):S4.
69. Nurmatov U, van Schayck CP, Hurwitz B, Sheikh A. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: an updated Cochrane systematic review. *Allergy.* 2012;67(2):158–65.
70. Bjornsdottir US, Jakobinudottir S, Runarsdottir V, Juliusson S. The effect of reducing levels of cat allergen (Fel d 1) on clinical symptoms in patients with cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2003;91(2):189–94.
71. Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, *et al.* Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position statement. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23(4):300–6.
72. NIH Guidelines for the diagnosis and management of asthma–2007 (EPR-3) 2007. Available at: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/index.htm>. Accessed November 2, 2010.