

Asma e rinite, uma mesma doença?

Asthma and rhinitis: a same disease?

José Ângelo Rizzo¹, Álvaro A. Cruz²

Resumo

A prevalência das doenças alérgicas respiratórias – asma e rinite – têm aumentado muito nos últimos anos e representam um grande problema, tanto no nível de saúde pública quanto para os indivíduos acometidos, comprometendo seu bem-estar e a qualidade de vida. Acarretam também em número significativo de dias perdidos de trabalho, escola e enorme dispêndio de recursos pessoais e do erário, especialmente com os atendimentos emergenciais e internamentos.

A asma e a rinite freqüentemente co-existem no mesmo indivíduo, mas devido às suas características clínicas, a rinite freqüentemente é encarada de forma trivial, tanto pelos pacientes quanto pelos pais e até mesmo pelos médicos, resultando em tratamento menos satisfatório do paciente como um todo.

As evidências cada vez mais numerosas e consistentes de que estas doenças não apenas possuem bases epidemiológicas comuns, mas também genéticas, histopatológicas, fisiopatológicas, ambientais, imunológicas e clínicas, têm feito com que sejam consideradas como manifestações de uma mesma síndrome comprometendo as vias aéreas como um todo. A percepção da importância desta associação tem sofrido com a fragmentação da informação característica da nossa era, sem uma síntese e divulgação necessárias para o cuidado integral dos pacientes, mesmo com o esforço da Iniciativa ARIA, com o apoio da OMS, em organizar e empreender a divulgação de programa educativo sobre o impacto da rinite alérgica na asma.

Nesta revisão não sistemática da literatura os autores pretendem abordar algumas destas evidências e suas conseqüências práticas para os médicos e pacientes com o objetivo de contribuir para uma visão holística do problema e sua divulgação.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(2):41-46 Asma, Rinite, Doenças respiratórias alérgicas, alergia.

Abstract

The prevalence of respiratory allergies – asthma and allergic rhinitis – has increased markedly in the last few years, constituting a major problem both for public health and for individuals. It compromises their well being and quality of life, result in frequent work and school days lost and considerable economic personal burden and health resource utilization in emergency visits and admissions.

Asthma and rhinitis often co-exist in the same individuals, but for its clinical features rhinitis is frequently not given appropriate attention by the patients, parents and even by physicians, which result in unsatisfactory approach to the whole airway disease of the subject.

There is abundant and consistent evidence that these two diseases not only have common epidemiological background, but also genetic, histopathological, physiopathological, environmental, immunological and clinical. Therefore they have been considered as manifestations of one only syndrome affecting the airways as a whole. The perception of the importance of this association has been delayed due to the fragmentation of knowledge of our times, which has halted the appropriate synthesis and awareness necessary for an integrated care of such patients. The efforts of ARIA Initiative, with support of WHO, to implement educational activities about the impact of rhinitis on asthma, have not been enough to change the scenario.

In this non-systematic review of the literature the authors intended to discuss some of the most important evidence available in this matter, as well as their practical implications for patients and doctors, aiming to contribute to disseminate a holistic vision of the problem.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2007; 30(2):41-46 asthma, rhinitis, allergic airway diseases, allergy.

1. Professor Adjunto da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE); Coordenador do Centro de Pesquisas em Alergia e Imunologia do Hospital das Clínicas da UFPE.
2. Coordenador do Programa para o Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia (ProAR) - Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. Membro do Comitê Executivo da Iniciativa ARIA (Rinite Alérgica e seu Impacto na Asma).

Artigo submetido em 06.10.2007, aceito em 02.12.2007.

As doenças respiratórias alérgicas têm aumentado sua prevalência nos últimos anos^{1,2} e se mostram um enorme problema de saúde pública, tanto em países desenvolvidos como no Brasil. Variações ocorrem na prevalência da asma e da rinite de acordo com os países. Nos adultos, a asma diagnosticada pelo médico varia de 12% na Inglaterra a 2,7% na Alemanha³. Em Pelotas, foi observada uma prevalência de asma "atual" de 9,3%⁴. Os sintomas de rinite são ainda mais freqüentes, acometendo de 10% a 30% da po-

pulação adulta^{5,6}.

Em relação às crianças e adolescentes, levantamentos realizados pelo estudo ISAAC⁷ mostram que, apesar de importante variação, a asma é observada em grande número delas. No Brasil, sua prevalência situa-se entre 15% e 24%, já os sintomas nasais de espirros, coriza e obstrução no último ano, sem gripe, estiveram presentes em 26,6% para a faixa etária de 6-7 anos e em 34,2% daqueles entre 13-14 anos⁸.

O impacto das duas doenças na sociedade e nos pacientes não é pequeno⁹. Em termos econômicos, estima-se que o custo anual por paciente asmático varie entre US\$ 326,00 na Austrália e US\$ 1.315,00 na Suécia, sendo fácil deduzir as enormes somas despendidas anualmente quando lembramos das prevalências descritas acima. Por sua parte, a rinite alérgica é uma das dez doenças que mais faz o paciente procurar o médico nos Estados Unidos da América (EUA)¹⁰ e estimam-se seus custos anuais excedendo os US\$ 3 bilhões naquele país¹¹.

Em termos sociais e pessoais, a asma é responsável por uma enorme quantidade de dias de escola e trabalho perdidos, por adultos e crianças¹². A perda dos pais apenas com a falta ao trabalho para cuidar dos filhos com asma situa-se em torno de US\$ 720 milhões por ano, nos EUA¹³. Neste aspecto, a rinite alérgica também não fica atrás; 811.000 dias de falta ao trabalho, 4,2 milhões de dias com produtividade afetada e 824.000 dias de falta à escola foram computados nos EUA para o ano de 1987¹⁴. Dificuldades de aprendizado, baixo rendimento escolar e distúrbios do sono também são freqüentes em crianças com rinite^{15,16}. Um dos aspectos mais cruéis destas constatações é o de que as populações menos favorecidas são as que pagam um preço relativo mais elevado por estas doenças¹⁷.

Ambas as doenças freqüentemente co-existem no mesmo indivíduo¹⁸, mas devido às suas características clínicas, a rinite freqüentemente é encarada de forma trivial, tanto pelos pacientes quanto pelos pais e até mesmo pelos médicos, não recebendo a devida atenção e de um modo geral, resultando em tratamento menos satisfatório do paciente como um todo.

As evidências cada vez mais numerosas e consistentes de que estas doenças não apenas possuem bases epidemiológicas comuns, mas também genéticas, histopatológicas, fisiopatológicas, ambientais, imunológicas e clínicas, têm feito com que sejam consideradas como manifestações de uma mesma síndrome comprometendo as vias aéreas como um todo¹⁹. Apesar de reconhecida há muitos anos²⁰, a percepção da importância desta associação tem sofrido com a fragmentação da informação característica da nossa era, sem uma síntese e divulgação necessárias para o cuidado integral dos pacientes²¹, mesmo com o esforço da OMS em organizar e empreender a divulgação de programa educativo (ARIA) sobre o impacto da rinite alérgica na asma²². Nesta revisão não sistemática da literatura, os autores pretendem abordar algumas destas evidências e suas consequências práticas para os médicos e pacientes.

Associação epidemiológica

Vários estudos mostram, não apenas uma grande freqüência da coexistência das duas doenças no mesmo indivíduo, mas também que a presença de uma é fator de risco significativo para o surgimento futuro da outra.

Na literatura a prevalência de rinite em pacientes asmáticos varia enormemente, dependendo da padronização do diagnóstico. Em estudos onde questionários específicos para rinite foram empregados, este percentual tem sido mais elevado. Kapsali *et al*²³ estudaram 437 adolescentes e adultos com asma em Baltimore nos Estados Unidos e encontraram algum sintoma de rinite crônica em 98,9% dos asmáticos alérgicos e em 78,4% dos não alérgicos. Esta associação é especialmente evidente em crianças, adolescentes e adultos jovens. Em outro estudo realizado também nos Estados Unidos, esta associação foi de quase 60% em indivíduos com asma diagnosticada antes dos 25 anos e apenas 15% naqueles em quem este diagnóstico foi feito após os 40 anos. Neste estudo, a coexistência destas doenças teve um importante impacto econômico no tratamento, sendo 46% mais oneroso que naqueles pacientes com asma isoladamente²⁴. Por outro lado, a freqüência de asma em pacientes com rinite é menor, mas não desprezível e situa-se entre 19% e 38%²⁵.

Em Caruaru, Pernambuco, em estudo epidemiológico com questionários validados e padronizados para o Brasil, observamos que dos 3 026 adolescentes com 13 e 14 anos de idade entrevistados, a asma esteve presente em 19,6%, enquanto 25,4% apresentavam sintomas de rinite alérgica e 55,2% dos asmáticos tinham sintomas de rinite²⁶. É interessante notar que enquanto 87,5% dos asmáticos tinham menos de quatro crises leves por ano, 80% dos

pacientes com rinite admitiam alguma interferência dos sintomas nas atividades diárias.

A presença de rinite alérgica é um fator independente bastante forte para o surgimento de asma²⁷, fato confirmado por estudos longitudinais, com observações por mais de 20 anos, que mostram que os riscos de pacientes com rinite desenvolverem asma são de três a seis vezes maiores que na população geral²⁸⁻³⁰. Se estas evidências indicam uma "marcha atópica" da rinite para a asma³¹, não podemos também deixar de considerar que uma proporção significativa de pacientes asmáticos também desenvolve rinite a longo prazo. Lombardi *et al*³² observaram, em pequeno número de pacientes asmáticos acompanhados por dez anos, que 50% deles desenvolveram rinite neste período.

Associação imunopatológica e fisiopatológica

As respostas imunopatológicas que resultam na rinite alérgica e asma são idênticas no nariz, seios paranasais e nos brônquios. À exceção do desnudamento epitelial que é mais comum e intenso nos brônquios que no nariz e da fibrose sub-epitelial exclusiva dos brônquios, todo o processo inflamatório alérgico, desde a sensibilização até a resposta alérgica à exposição antigênica, com infiltração e ativação de mastócitos, eosinófilos, linfócitos, produção de citocinas e liberação de mediadores pró-inflamatórios ocorrem de forma semelhante na rinite e na asma³³⁻³⁹. Há o predomínio de uma sub-população de linfócitos Th2, responsáveis pela produção e liberação, embora não de forma exclusiva, de interleucinas (IL) 4, 5 e 13. As IL-4 e IL-13 são essenciais para a produção de IgE e ativação dos mastócitos e basófilos. A IL-5 é responsável pelo recrutamento, ativação e prolongamento da vida dos eosinófilos, inibindo sua apoptose, a morte celular programada (figura 1).

Em indivíduos não asmáticos com rinosinusite alérgica são observadas, de forma consistente, em biópsias de mucosa brônquica, alterações semelhantes àquelas observadas em asmáticos, embora menos intensas na maioria⁴⁰. Em um estudo transversal em jovens recrutas, verificamos que nos indivíduos portadores apenas de rinite, o calibre das vias aéreas inferiores, avaliado pela medida do VEF₁ e FEF_{25-75%}, mostrava-se reduzido quando comparado àquele de indivíduos sem rinite e que nunca tiveram asma⁴¹. Braunstahl *et al*⁴² em trabalho bastante interessante, observaram aumento do número de eosinófilos e da expressão de moléculas de adesão em biópsias brônquicas realizadas 24 horas depois de provocação nasal antigênica em pacientes não asmáticos com rinite alérgica. Estes autores também demonstraram que a provocação antigênica através de broncoscópico encunhado em brônquio segmentar, quando o antígeno é depositado apenas no local, é capaz de aumentar os níveis de marcadores inflamatórios na mucosa nasal de pacientes com rinite alérgica^{43,44}. Estes dados, associados ao fato de que a provocação nasal induz eosinofilia e ativação leucocitária no sangue e que a exposição a antígenos inalados é capaz de provocar alterações também na pele^{45,46}, sugerem que a propagação sistêmica das reações alérgicas locais é capaz de determinar reações à distância devido à circulação de citocinas em um organismo previamente sensibilizado.

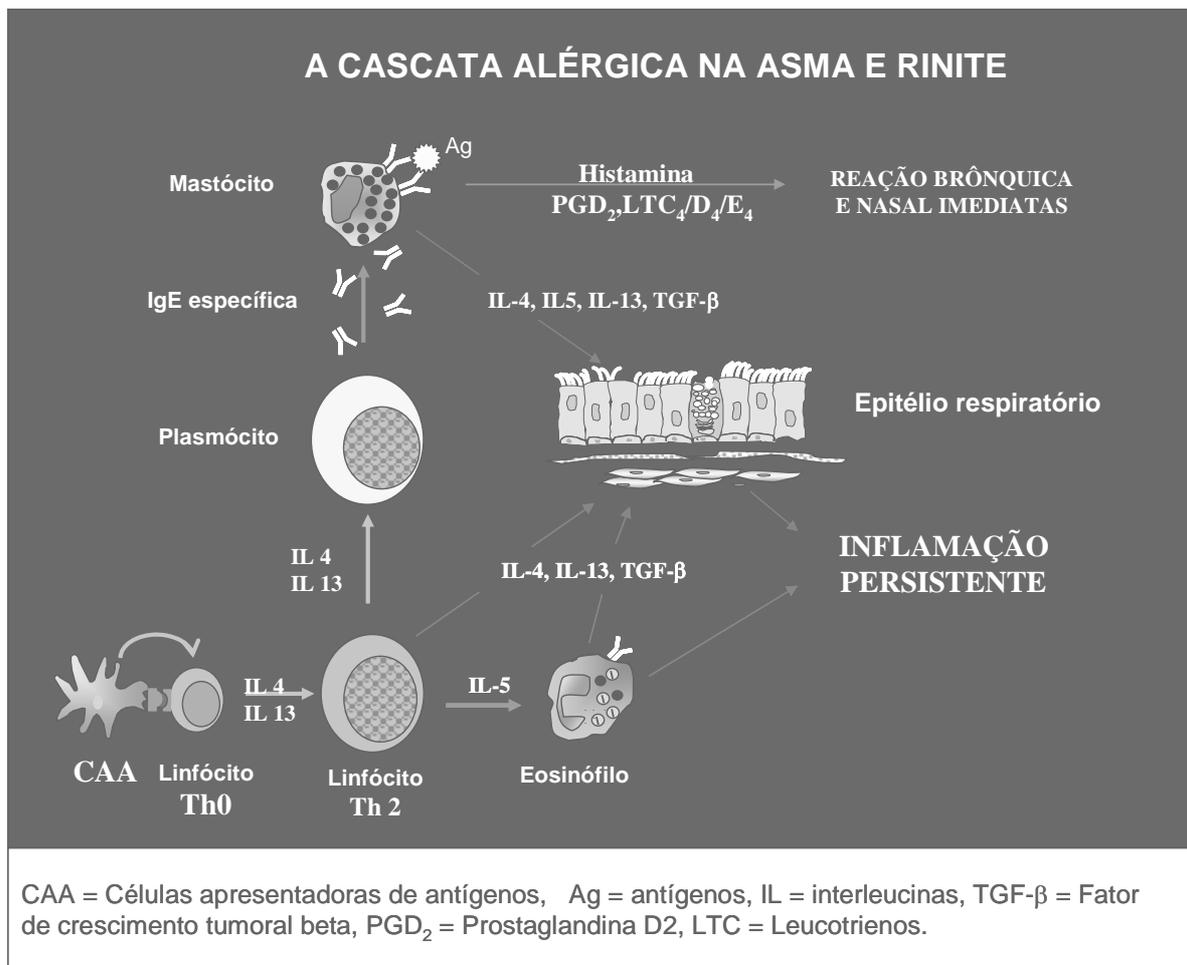
A hiperreatividade brônquica (uma das características da asma e que consiste em uma resposta exagerada dos brônquios a estímulos específicos e inespecíficos) é observada em um número grande de pacientes com rinite, mas sem sintomas de asma⁴⁷. Nos pacientes com a associação rinosinusite-asma, a provocação apenas nasal com antígenos, é capaz de determinar aumento da resposta brônquica a estímulos inespecíficos e redução do calibre dos brônquios⁴⁸⁻⁵⁰.

As alterações na mucosa sinusal são semelhantes àquelas nasais e bastante freqüentes em pacientes com rinite

alérgica e asma, como evidenciado por exames de radiologia e de citologia nasal quantitativa⁵¹⁻⁵³. Em pacientes com rinite alérgica sem sinais clínicos de infecção, em um estudo de série de casos, nós observamos⁵⁴ que o tratamento com budesonida nasal por 30 dias foi suficiente para fazer desaparecer ou reduzir marcadamente as alterações radiológicas dos seios da face em 16/18 pacientes. Isto sugeriu que não podemos mais aceitar que tais alterações sejam rotineiramente associadas à infecção e que o tratamento

antimicrobiano só deve ser realizado quando os sinais clínicos de febre com secreção purulenta, dor facial e/ou edema periorbital sugerirem esta eventualidade⁵⁵.

Em realidade, uma continuidade na relação rinite/asma tem sido evidenciada, variando desde pacientes com inflamação e sintomas das vias aéreas superiores isoladamente, passando por aqueles com rinite e HRB, mas sem sintomas de asma, até aqueles com sintomas evidentes de ambas as doenças⁵⁶.



Associação clínica e suas conseqüências

Pelo exposto, não é surpreendente que a rinite e a asma tenham também associações do ponto de vista clínico e implicações práticas importantes para o manejo de ambas na clínica do dia-a-dia. Em primeiro lugar, existem várias evidências que mostram que a rinite é importante fator de risco para a asma mais grave. Em segundo, há também evidências que mostram que o tratamento da rinite pode contribuir para o controle da asma. Em terceiro, algumas pesquisas têm demonstrado que o tratamento de pacientes com rinite pode prevenir o surgimento futuro da asma. Por fim, a qualidade de vida dos pacientes com asma pode ser comprometida de forma ainda mais intensa quando a rinite também está presente.

A presença de rinosinusite em pacientes asmáticos é um fator importante de agravamento da asma, determinando maior número de atendimentos em emergências e controle mais difícil⁵⁷, tanto em adultos, como em crianças.

Bousquet *et al*⁵⁸ em uma análise *post hoc* de estudo comparativo para avaliar a eficácia da associação de montelukaste ou salmeterol à fluticasona em adultos, verificou que os pacientes que tinha rinite associada tiveram maior número de consultas em emergências que o grupo sem rinite. No sistema de saúde público da Inglaterra, Price *et al*⁵⁹ verificaram que estes indivíduos, além de terem maior frequência de atendimentos em emergências, também impunham, como seria de se esperar, maior custo ao sistema. Este último grupo^{60,61} encontrou a mesma associação em crianças, tanto na Noruega quanto na Inglaterra. Neste país, os autores estudaram uma coorte retrospectiva de 9.522 crianças com asma (1.879 delas com rinite alérgica) matriculadas no sistema público de saúde e verificaram que aquelas com a associação tiveram três vezes mais internações durante o ano de observação. Kocabas *et al*⁶², na Turquia, verificaram que a rinite alérgica estava presente em aproximadamente 60% das crianças com asma, 59% acreditava que esta doença atrapalhava sua vida e agrava-

va a asma e 50% achavam que os médicos não davam a atenção esperada aos sintomas de rinite, mostrando que em países em desenvolvimento o quadro é semelhante àquele dos desenvolvidos.

Estudo pioneiro de Rachelefsky *et al*⁶³ observou que o tratamento da sinusite em crianças asmáticas que tinham necessidade diária de broncodilatador de alívio reduziu bastante os sintomas de tosse e sibilância, melhorou a função pulmonar, normalizando-a em 67% dos 48 indivíduos, e reduziu o número de pacientes com necessidade diária de broncodilatadores para apenas 21%. Posteriormente, vários estudos em pacientes com asma e rinite alérgica demonstraram algum grau de melhora no quadro clínico da asma com o uso de corticosteróides tópicos aplicados no nariz, seja em pequenos ensaios clínicos⁶⁴⁻⁶⁶, seja em estudos retrospectivos em grande número de indivíduos⁶⁷⁻⁶⁹. Entretanto, uma meta-análise de ensaios clínicos randomizados realizados até março de 2004⁷⁰ não obteve resultados tão entusiasmáticos, apesar de mostrar uma tendência para a melhora da asma com o tratamento da rinite. Mais recentemente, Dahl *et al*⁷¹ realizaram um estudo clínico para avaliar o efeito da fluticasona nasal e brônquica nos sintomas nasais e brônquicos, espirometria e eosinófilos no escarro induzido (marcador de inflamação brônquica) em pacientes com rinite e asma sazonal na Europa. Foram estudados 262 indivíduos randomizados em quatro grupos de tratamento por seis semanas, começando duas semanas antes das estações polínicas. O grupo que mais se beneficiou do tratamento foi aquele tratado com fluticasona nasal e brônquica e, como era de se esperar, o grupo que foi tratado somente com placebo teve o pior resultado. Pacientes tratados apenas com o corticosteróide brônquico tiveram melhora da asma, mas não da rinite e, ao contrário, aqueles com tratamento com fluticasona nasal isoladamente tiveram melhora significativa apenas dos sintomas rinossinusais.

No Brasil, dois trabalhos chamam a atenção. O primeiro, realizado por Oliveira *et al*⁷² que demonstraram que o tratamento bem sucedido da sinusite em crianças com asma era capaz de reduzir de forma bastante importante a hiperreatividade brônquica. O segundo, um ensaio clínico randomizado e duplo-cego realizado por Stelmach *et al*⁷³ em pacientes com rinossinusite e asma, demonstrou que o tratamento com corticosteróide nasal não só reduziu os sintomas nasais, mas também a hiperreatividade brônquica e os sintomas de asma. Nestes pacientes, uma resposta significativa só foi observada após quatro semanas de tratamento, o que talvez explique a diferença em relação aos resultados apresentados por Dahl *et al*⁷¹, já que os pacientes do estudo europeu estavam assintomáticos antes da estação polínica e foram observados apenas por quatro semanas no período de exposição. Entretanto, em ambos os estudos e de forma semelhante, o grupo que mais se beneficiou foi o que usou a medicação nasal e brônquica concomitantemente.

Estudos de longo prazo demonstraram que o surgimento da asma pode ser prevenido em pacientes com rinite. Polosa *et al*⁷⁴, estudando a probabilidade pacientes adultos viam a apresentar asma, verificou que a chance era 7,8 vezes maior naqueles com rinite durante o período de avaliação do estudo de coorte retrospectivo. Naqueles pacientes com rinite submetidos à imunoterapia específica por três a cinco anos houve redução de 12% nos novos casos de asma em relação ao controle com tratamento convencional, sem imunoterapia ($p < 0,05$). Em crianças com rinite alérgica sazonal⁷⁵, o tratamento com imunoterapia específica injetável por três anos reduziu a chance de desenvolver asma em quase três vezes. Da mesma forma, outro estudo⁷⁶ na Itália, demonstrou que a imunoterapia específica sublingual por três anos em crianças com rinite alérgica sazonal reduziu em 3,8 vezes as chances de terem asma no período

de tratamento, quando comparadas ao grupo que foi submetido apenas ao tratamento padrão.

A rinite alérgica pode parecer uma doença tolerável para os não riníticos⁷⁷, entretanto, o impacto da doença na qualidade de vida dos indivíduos pode ser considerável e está associado a interferências nas habilidades físicas, emocionais e sociais com marcas dificuldades no trabalho e escola⁷⁷⁻⁸². O termo “qualidade de vida” pode ser definido como os efeitos funcionais de uma doença e seu tratamento, conforme percebido pelo próprio paciente⁸³ e instrumentos que medem este aspecto foram desenvolvidos. A comparação de resultados de questionários aplicados separadamente em pacientes com rinite⁸⁴ com aqueles aplicados em indivíduos com asma⁸⁵ mostra um comprometimento semelhante, se não maior na rinite. Em um trabalho que comparou a qualidade de vida em pacientes apenas com rinite com aquele de pacientes com a associação asma/rinossinusite, Leynaert *et al*⁸⁶ observaram que pacientes com asma sofrem maior impacto no domínio das habilidades físicas em relação aos pacientes com rinite, mas nos domínios de saúde mental e social o comprometimento é semelhante.

Pelo que vimos, negligenciar esta associação pode trazer importantes prejuízos para o tratamento dos pacientes com importantes repercussões clínicas.

Abordagem integral da rinossinusite e asma, ou da síndrome respiratória alérgica crônica.

A compreensão de que a rinite, a sinusite e a asma podem ser manifestações de uma mesma doença modifica marcadamente a conduta diante de cada uma delas. Em primeiro lugar, a compreensão de que quase todo asmático tem rinite indica que os sintomas nasais devem ser investigados de forma sistemática entre os asmáticos. De modo análogo, o entendimento de que a hiperreatividade brônquica e asma ocorrem com maior frequência em pacientes com rinite revela que todo paciente com rinite persistente deve ser investigado em relação à asma²². Por outro lado, o reconhecimento da inflamação alérgica como causa de acentuado espessamento da mucosa sinusal introduz enorme dificuldade na valorização de alterações radiológicas e tomográficas dos seios paranasais como indicativas de infecção bacteriana. O antigo paradigma de compreensão destas enfermidades estabelecia conexão duvidosa entre rinite e asma e entre rinite e sinusite, resultando em multiplicidade de procedimentos diagnósticos e terapêuticos. A visão atual destes problemas, a partir da compreensão da unicidade das vias aéreas no que se refere aos processos alérgicos, deve resultar na abordagem integral dos problemas respiratórios, com redução de custos e riscos, além de maior efetividade das intervenções preventivas e de tratamento. Tendo em vista o que foi exposto, parece paradoxal que os vários consensos internacionais e brasileiros abordem as duas doenças de forma separada.

As opções disponíveis para o controle da rinossinusite e da asma, em uma abordagem integral são: controle ambiental, imunoterapia hipossensibilizante, anti-histamínicos, corticosteróides sistêmicos e, principalmente, os de uso tópico (nasais e inalados). Os antileucotriênicos, recém-aprovados tanto nos EUA como no Brasil para rinite alérgica e a anti-IgE são alternativas novas e promissoras dentro do novo paradigma que focam a asma e a rinossinusite como uma só doença.

Referências

1. Viegi G, Annesi I, Matteelli G. Epidemiology of asthma. Series Asthma. Eur. Resp. Monograph. 2003;8: 1-25.
2. Howarth PH, Holmberg K. Allergic rhinitis: an increasing clinical problem. Allergy 1995;51:232-237.

3. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication No 02-3659 Issued January, 1995 (updated 2002 and 2005) disponível em www.ginasthma.org. acessado em junho de 2006.
4. Macedo SEC, Menezes AMB, Costa JSD, Gigante DP, Olinto MT, Fiss E, et al. Prevalência de asma brônquica na população adulta de Pelotas, RS, conforme diferentes critérios diagnósticos. *J Pneumol* 2003;29 Suppl 1:5.
5. Dykewicz MS, Fineman S, Skoner DP, Nicklas R, Lee R, Blessing-Moore J, 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;81:478-518.
6. Esteves PC, Rosário Filho NA, Trippia SG, Calfe LG. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, com sensibilização tóxica ao *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Lolium multiflorum* em escolares de 13 e 14 anos e adultos de Curitiba. *Rev bras alerg imunopatol* 2000;23:249-259.
7. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
8. Solé D, Camelo-Nunes IC, Vana AT, Yamada E, Werneck F, Solano de Freitas L, et al. Prevalence of rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergol et Immunopathol*. 2004;32:7-12.
9. Campos HS. O preço da asma. In Cruz AA, Lopes AC, Eds. *Asma um grande desafio*. São Paulo - Brasil, Editora Atheneu; 2004. p 209-226.
10. Gregory C, Cifaldi M, Tanner LA: Targeted intervention programs: creating a customised practice model to improve the treatment of allergic rhinitis in a managed care population. *Am J Manag Care* 1999;5:485-90.
11. Nash DB, Sullivan SD, Mackowiak J: Optimising quality of care and cost effectiveness in treating allergic rhinitis in a managed care setting. *Am. J. Manag. Care*. 2000; 6:S3-8.
12. Stock S, Redaelli M, Luengen M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW. Asthma: prevalence and cost of illness. *Eur Respir J* 2005;25:47-53.
13. Wang LY, Zhong Y, Wheeler L. Direct and indirect costs of asthma in schoolage children. *Prev. Chronic. Dis*. 2005 Jan [Acesso em 30/03/2007]. Disponível em: http://www.cdc.gov/pccd/issues/2005/jan/04_0053.htm.
14. Malone DC, Lawson KA, Smith DH, Arrighi HM, Battista C.A cost of illness study of allergic rhinitis in the United States. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:22-7.
15. Simon FE. Learning impairment and allergic rhinitis. *Allergy Asthma Proc*. 1996;17:185.
16. Fisher L, Ghaffari G, Davies M, Craig T. Effects of poor sleep in allergic rhinitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:11-6.
17. Partridge MR. In what way may race, ethnicity or culture influence asthma outcomes? *Thorax* 2000;55:175-6.
18. Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:534-40.
19. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:1171-1183.
20. Gottlieb MJ. Relation of intranasal disease in the production of bronchial asthma. *J Am Med Ass* 1925;85:105-108.
21. Cruz AA. The "united airways" require an holistic approach to management. *Allergy* 2005;60:871-874.
22. Bousquet J, Van Cawenberge PB, Khaltaev N. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
23. Kapsali T, Horowitz E, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:S138.
24. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, Reed CE, Silverstein MD, Harris AG. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:54-59.
25. Gergen PJ, Turkeltaub PC. The association of individual allergen reactivity with respiratory disease in a national sample: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey, 1976-1980 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:579-88.
26. Rego Silva A, Bandim LC, Mariano J, Sarinho E, Rizzo JA, Medeiros D, Lyra N. Estudo de prevalência de rinite alérgica e da asma em adolescentes da cidade de Caruaru – PE (ISAAC – fase III). *Rev bras alerg imunopatol* 2003;26:25
27. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guenegou A, Bousquet J, Aubier M, Neukirch F. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:86-93.
28. Settignano RJ, Hagy GW, Settignano GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Proc* 1994;15:21-25.
29. Huovinen E, Kaprio J, Laitinen LA, Koskenvuo M. Incidence and prevalence of asthma among adult Finnish men and women of the Finnish Twin Cohort from 1975 to 1990, and their relation to hay fever and chronic bronchitis. *Chest* 1999; 115:928-936.
30. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J. Allergy Clin. Immunol* 2002;109:419-425.
31. Spergel JM, Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:17-21.
32. Lombardi C, Passalacqua G, Gargioni S, Senna G, Ciprandi G, Scordamaglia A, et al. The natural history of respiratory allergy: a follow-up study of 99 patients up to 10 years. *Respir Med* 2001;95: 9-12.
33. Pipkorn U, Karlsson G, Enerback L. The cellular response of the human allergic mucosa to natural allergen exposure. *J Allergy Clin Immunol* 1988;82:1046-54.
34. Ollerenshaw S, Woolcock A. Characteristics of the inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:922-7.
35. Robinson D, Hamid Q, Ying S, Tsicopoulos A, Barkans J, Bentley A, et al. Predominant TH2 like bronchoalveolar T-lymphocyte population in atopic asthma. *N Engl J Med* 1992;326:298-304.
36. Bousquet J, Jeffery P, Busse W, Johnson M, Vignola A. Asthma: from bronchospasm to airway remodelling. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;151:1720-1745.
37. Bradding P, Feather I, Wilson S, Bardin P, Heusser C, Holgate S, et al. Immunolocalization of cytokines in the nasal mucosa of normal and perennial rhinitic subjects. *J Immunol* 1993; 151:3853-65.
38. Bentley AM, Jacobson MR, Cumberworth V et al. Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:877-883.
39. Bradding P, Roberts JA, Britten Km. Interleukin-4-5, and – 6 and tumor necrosis factor-alpha in normal and asthmatic airways: evidence for the human mast cell as a source of these cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1994;10:471-480.
40. Djukanovic R, Lai C, Wilson J, Britten K, Wilson S, Roche W, et al. Bronchial mucosa manifestations of atopy: a comparison of markers of inflammation between atopic asthmatics, atopic non-asthmatics and healthy controls. *Eur Respir J* 1992;5:538-44.
41. Rizzo A; Rizzo JA. Fluxo-Volumetria Pulmonar. Estudo Comparativo com a Espirometria Clássica. *J Pneumol* 1978;3:1-13.
42. Braunstahl G-J, Overbeek S, KleinJan A, Prins J-B, Hoogsteden H, Fokkens W. Nasal allergen provocation induces adhesion molecules expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
43. Braunstahl G-J, Kleinjan A, Overbeek S, Prins J-B, Hoogsteden H, Fokkens W. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
44. Braunstahl G-J, Overbeek SE, Fokkens W, KleinJan A, McEuen A, Walls A, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:858-65.
45. Togias A, Bieneman A, Bloom D, Schleimer R, Iezzoni D, Harris A, et al. Changes in blood leukocyte cytokine expression following repeated nasal allergen provocation: evidence for systemic manifestations [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:S262.
46. Tupker RA, De Monchy JGR, Coenraads PJ, Homan A, van der Meer JB. Induction of atopic dermatitis by inhalation of house dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1999;97:1064-70.
47. Ciprandi G, Cirillo I, Tosca MA, Vizzaccaro A. Bronchial hyper-reactivity and spirometric impairment in patients with perennial allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 2004; 133:14-18.
48. Corren J, Adinoff A, Irvin C. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.
49. Windom H, Lim-Mombay M, Thompson M, Naclerio R, Togias A. The effect of nasal versus bronchial antigens (Ag) challenge on

- the asthmatic airways [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 89: S334.
50. Noureddine G, Thompson M, Brennan F, Proud D, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein L, et al. Nasal antigen challenge in asthmatics: effects of cetirizine on nasal and pulmonary responses [abstract]. *J Allergy Clin Immunol* 1994;93 S177.
 51. Kovalhuk LCS, Rosário NA, Carvalho A, Cruz AA, Callefe LG. Computed tomographic study of paranasal sinuses and nasal lavage in atopic children without sinusitis symptoms. *Pediatr Asthma Allergy Immunol* 1999;13:123-30.
 52. Pfister R, Lutolf M, Schapowal A, Glatte B, Schmitz M, Menz G. Screening for sinus disease in patients with asthma: a computed tomography-controlled comparison of A-mode ultrasonography and standard radiography. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:804-9.
 53. Rubin AS, Hetzel J, Irion K. Radiologia das vias aéreas superiores em pacientes asmáticos. *J Pneumol* 1994;20:1-5.
 54. Rizzo JA, Sarinho ESC, Silva AR, Queiroz G, Cruz AA. Does abnormal sinus x-ray findings mean infection in allergic rhinitis patients? Abstract book of the XXIII EAACI Congress, p 90. European Academy of Allergology and Clinical immunology. Amsterdam 2004.
 55. Slavin RG, Spector SL, Bernstein IL, Slavin RG, Kaliner MA, Kennedy DW, Virant FS, Wald ER, Khan DA, Blessing-Moore J, Lang DM, Nicklas RA, Oppenheimer JJ, Portnoy JM, Schuller DE, Tilles SA, Borish L, Nathan RA, Smart BA, Vandewalker ML. The diagnosis and management of sinusitis: A practice parameter update. *J Allergy Clin Immunol* 2005;116:S13-47.
 56. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. *Allergy* 1999; 54:S94-105.
 57. Chung KF, Stirling RG, Chanez P, Godard P. Severe therapy resistant asthma. *Eur Resp Monograph* 2003;23:312-338.
 58. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Polos PG, Bjermer L. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trial. *Clin Exp Allergy* 2005;35:723-7.
 59. Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy* 2005;35:282-7.
 60. 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;60:338-42.
 61. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma-Related Health Care Resource Use Among Asthmatic Children With and Without Concomitant Allergic Rhinitis. *Pediatrics* 2005;115:129-134.
 62. Kocabas CN, Civelek E, Sackesen C, Orhan F, Tuncer A, Adalioğlu G, Sekerel BE. Burden of rhinitis in children with asthma. *Pediatr Pulmonol* 2005;40:235-40.
 63. Rachelefsky GS, Katz RM, Siegel SG. Chronic sinus diseases with associated reactive airway disease in children. *Pediatrics* 1984;73:525-9.
 64. Corren J, Adinoff AD, Buchmeier AD, Irving CG. Nasal beclomethasone prevents the seasonal increase in bronchial responsiveness in patients with allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1992;90:625-626.
 65. Corren J, Adinoff AD, Irving CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-618.
 66. Foresi A, Pelucchi A, Gherson G, Mastropasqua B, Chiapparino A, Testi R. Once daily intranasal fluticasone propionate (200 micrograms) reduces nasal symptoms and inflammation but also attenuates the increase in bronchial responsiveness during the pollen season in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:274-82.
 67. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:636-642.
 68. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with comorbid asthma: the risk of asthma related hospitalizations and emergency department visits. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:57-62.
 69. Corren J, Manning BE, Thompson SF, Hennessy S, Strom BL. Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:415-419.
 70. Taramarcz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2006. Oxford: Update Software.
 71. Dahl R, Nielsen LP, Kips J, Foresi A, van Cauwenberge P, Tudoric N et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 2005;60:875-881.
 72. Oliveira CAA, Sole D, Naspitz CK, Rachelefsky GS. Improvement of Bronchial Hyperresponsiveness in Asthmatic Children Treated for Concomitant Sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:70-74.
 73. Stelmach R, Nunes MPT, Ribeiro M, Cukier A. Effect of Treating Allergic Rhinitis With Corticosteroids in Patients With Mild-to-Moderate Persistent Asthma. *Chest* 2005; 128:3140-3147.
 74. Polosa R, Al-Delaimy WK, Russo C, Piccillo G, Sarvå M. Greater risk of incident asthma cases in adults with Allergic Rhinitis and Effect of Allergen Immunotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Resp Res* 2005, 6:153-143.
 75. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Jacobsen L, Koivikko A, Koller YD, Niggemann B, Norberg LA, Urbanek R, Valovirta E, Wahn U. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:251-6.
 76. Novembre E, Galli E, Landi F, Caffarelli C, Pifferi M, De Marco E, et al. Coseasonal sublingual immunotherapy reduces the development of asthma in children with allergic rhinoconjunctivitis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:851-7.
 77. Meltzer EO, Nathan RA, Selner JC, Storms W. Quality of life and rhinitic symptoms: results of a nationwide survey with the SF-36 and RQLQ questionnaires. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: S815-819.
 78. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy* 1997;52:971-977.
 79. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. The impact of allergic rhinitis on quality of life and other airway diseases: summary of a European Conference. *Allergy* 1998; 53: S1-31.
 80. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:182-188.
 81. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99:S773-780.
 82. Nascimento-Silva MG, Naspitz CK, Solé D. Evaluation of quality of life in children and teenagers with allergic rhinitis: adaptation and validation of the rhinoconjunctivitis quality of life questionnaire (RQLQ). *Allergol et Immunopathol*. 2001;29:111-118.
 83. Schipper H, Clinch J, Powell V: Definitions and conceptual issues. In Spiker B, editor: *Quality of life assessment in clinical trials*, New York, 1990, Raven Press, p 11.
 84. Bousquet J, Bullinger M, Fayol C, Marquis P, Valentin B, Burtin B. Assessment of quality of life in patients with perennial allergic rhinitis with the French version of the SF-36 Health Status Questionnaire. *J Allergy Clin Immunol* 1994;94:182-188.
 85. Juniper EF, Guyatt GH, Epstein RS, Ferrie PJ, Jaeschke R, Hiller TK. Evaluation of impairment of health related quality of life in asthma: development of a questionnaire for use in clinical trials. *Thorax* 1992;47:76-83.
 86. Leynaert B, Neukirch C, Liard R, Bousquet J, Neukirch F. Quality of Life in Allergic Rhinitis and Asthma. A Population-based Study of Young Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1391-1396.

Correspondência:

José Ângelo Rizzo

Estrada de Apipucos, 235/1901 - Apipucos
52071-000 - Recife - PE - Brasil