

Vias aéreas unidas: a atopia como processo sistêmico e contínuo

Unified airways disease concept: a continuum and systemic atopic process

Mario Geller*

*Fellow em Alergia-Imunologia pela Universidade de Wisconsin, Madison, WI, USA. Diplomado pelos Boards Americanos de Alergia-Imunologia e de Clínica Médica.

Resumo

Objetivo: A rinoconjuntivite alérgica, a sinusite e a asma são doenças comuns que freqüentemente coexistem em um mesmo paciente. Elas apresentam grandes semelhanças anatômicas, fisiológicas e patológicas, e freqüentemente compartilham imunopatogênese e tratamento. A observação clínico-terapêutica da atopia respiratória sugere a existência de um processo imunopatológico sistêmico comum e contínuo, envolvendo as vias aéreas superiores e inferiores.

Métodos: Análise crítica e objetiva da literatura médica obtida por pesquisa através da MEDLINE, revendo a conexão rinite-conjuntivite-sinusite-asma. Documentação da presença freqüente de processos imuno-inflamatórios atópicos na patogênese destas doenças, tão prevalentes na prática alergológica universal.

Resultados: A rinoconjuntivite, a rinosinusite, e a rinobronquite alérgicas apresentam uma predisposição genética similar comum à atopia. Reações imunológicas mediadas por IgE, mastócitos, células Th2 e suas citocinas (IL-4, 5, & 13), eosinófilos, quimocinas, e moléculas de adesão, participam ativamente em sua imunopatogênese. Estes estados co-mórbidos são na verdade expressões clínicas diferentes, em variáveis graus de intensidade, de uma mesma doença imunopatológica. A rinite por exemplo está freqüentemente associada à hiperreatividade brônquica, e é geralmente precursora e fator de risco para a asma clinicamente estabelecida. Há uma interdependência terapêutica entre a rinite, sinusite e a asma, o tratamento eficaz de uma favorecendo significativamente o controle das demais.

Conclusões: As doenças alérgicas das vias aéreas superiores e inferiores podem ser consideradas unificadas, constituindo diferentes apresentações clínicas de uma mesma patologia. Há muito mais semelhanças do que diferenças entre elas. Ocorre também uma inter-relação terapêutica marcante, freqüentemente observada no exercício da especialidade. Os modernos estudos internacionais e nacionais (epidemiológicos, imunológicos, clínicos, e terapêuticos) comprovam esta conexão nosológica. Idealmente a instituição precoce do tratamento de uma manifestação atópica poderia prevenir o aparecimento das demais, ou mesmo diminuir a sua expressão mórbida.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(3):74-80 rinite, conjuntivite, sinusite, asma, vias aéreas unidas, imunopatogênese.

Abstract

Objective: Allergic rhinoconjunctivitis, sinusitis and asthma are common diseases and often coexist in the same patient. They share many similarities in their anatomic, physiologic and pathologic presentations. They have common immunopathogenesis and treatment. Atopic respiratory diseases result from systemic, continuous, interdependent immunopathologic mechanisms. There is a continuum link between the upper and the lower airways.

Methods: A critical and objective review of the medical literature of the rhinitis-conjunctivitis-sinusitis-asthma linkage through the MEDLINE search. Documentation of atopic immunoinflammatory activity present in the pathology of these common clinical entities, found so often in an allergist/immunologist practice.

Results: Allergic rhinoconjunctivitis, rhinosinusitis, and rhinobronchitis have similar genetic inheritance to atopy. IgE immune reactions, mast cells, Th2 cells and their cytokines (IL-4, 5, & 13), eosinophils, chemokines, and adhesion molecules participate

in their pathogenesis. These comorbid entities constitute a single and unique atopic disease with different forms and degrees of clinical presentation. Rhinitis for example is frequently associated with bronchial hyperreactivity, and is often a precursor and a risk factor for the appearance of clinical asthma. There is therapeutic interdependency among rhinitis, sinusitis, and asthma. Effective therapy of one of them enhances the control of the others.

Conclusions: *The unified airways disease concept is now worldwide well accepted. There are more similarities than differences among rhinoconjunctivitis, sinusitis and asthma. Therapeutic linkage is also noted. There are global epidemiologic, immunologic, clinical and therapeutic studies pointing towards these conclusive observations. Ideally the early treatment of one atopic manifestation might prevent the occurrence of others, and hopefully also decrease its severity and morbidity.*

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2002; 25(3):74-80 rhinitis, conjunctivitis, sinusitis, asthma, united air-ways, immunopathogenesis.

Introdução

Asma, sinusite, e conjuntivite são doenças co-mórbidas associadas com a rinite. São doenças comuns, freqüentemente coexistindo e interdependendo em um mesmo paciente atópico. O conceito de alergia como doença sistêmica e contínua alcançou aceitação internacional e nacional¹⁻². Recentemente foi publicado o relatório do simpósio internacional sobre a rinite alérgica e o seu impacto na asma (ARIA), com ampla aceitação global³. Há semelhanças entre a mucosa nasal e a brônquica⁴⁻⁵. As vias aéreas superiores e inferiores apresentam um epitélio respiratório histologicamente similar. A conexão fisiológica é feita pelo reflexo naso-brônquico. A imunopatologia engloba as reações alérgicas imediatas e tardias mediadas por IgE, com significativo efeito inflamatório nas vias aéreas após o contato com aeroalérgenos. A disfunção das vias aéreas superiores e inferiores freqüentemente coexiste. Vários estudos epidemiológicos, fisiopatológicos e clínicos sugerem a presença da conexão asma-rinite⁶⁻⁷. Os fatores indutores e o tratamento destas doenças também são muito semelhantes. A rinite ativa pode agravar a asma associada, e o tratamento eficaz e agressivo da rinite, também, diminui os sintomas de asma apresentados. Torna-se portanto necessário prevenir e tratar as modificações imuno-inflamatórias presentes nas vias aéreas unificadas. Foi então proposto um novo termo: rino-bronquite alérgica⁸. Há uma conexão nosológica asma-rinite-conjuntivite-sinusite⁹⁻¹⁰ (quadro 1). Há um aumento global e progressivo na prevalência da asma e rinite. A interrelação entre elas pode também ser explicada pela existência do reflexo naso-brônquico e pela drenagem nasal posterior de fatores pró-inflamatórios que agem nas vias aéreas inferiores. O tratamento da rinite diminui a hiperresponsividade brônquica associada. Atualmente a rinite é considerada como precursora e fator de risco para o estabelecimento da asma clínica. A moderna terapia agressiva com os corticóides tópicos, os anti-histamínicos pouco sedantes de segunda geração, e os anti-leucotrienos, contribui para o eficaz controle simultâneo dos processos atópicos respiratórios superiores e inferiores. Há resposta terapêutica favorável na associação rinite-conjuntivite-sinusite-asma¹¹. Embora haja muitas semelhanças, também há diferenças entre estas doenças, e há quem questione esta complexa conexão¹². Podemos, no entanto afirmar que existe ampla documentação epidemiológica, fisiopatológica e clínico-terapêutica que fortalece o conceito atual das vias aéreas unidas¹³.

Quadro 1 – Vias aéreas unidas	
·	Rinoconjuntivite
·	Rinossinusite
·	Rinobronquite alérgica

Vias aéreas unidas: conceito moderno integrado

As mucosas ocular, nasal, brônquica, e a rede sinusal, apresentam um *continuum* anatômico, fisiológico e imunopatológico. Esta íntima relação está presente na expressão clínica da alergia ocular, rinite, sinusite e asma. Esta conexão é observada com freqüência na prática e pesquisa alergológicas.

O nariz e os brônquios são as estruturas orgânicas respiratórias mais importantes na conceituação atual das vias aéreas unidas. Entre as suas principais diferenças salientamos: a presença de músculo liso nas vias aéreas inferiores responsável pelo broncoespasmo da asma, e a marcante expressão dos sinusóides venosos, acompanhada de hiperplasia glandular, nas vias aéreas superiores, responsável pela obstrução nasal e pela grande produção de secreção mucosa observadas na rinite. Na rinite não se observa a descamação epitelial, o remodelamento e a fibrose, típicas da asma. A mucosa nasal no seu

aspecto posterior, transforma-se de epitélio ciliado, colunar pseudo-estratificado, bastante vascularizado, e rico em células secretoras, em um epitélio escamoso uni-formizado. A natureza erétil da vasculatura nasal está sob controle neural autônomo, e é responsável pelo condicionamento funcional adequado do ar inspirado. O nariz, portanto, é responsável por filtrar, aquecer, e umidificar o ar antes que ele alcance as vias aéreas inferiores¹⁴.

Os estudos epidemiológicos demonstram a freqüente concomitância da asma e rinite em um mesmo paciente atópico. Este suporte de natureza epidemiológica inclui: genética e fatores etiológicos similares, associação da rinite com fenótipos intermediários da asma (hiperreatividade brônquica específica), e da asma com fenótipos intermedíarios da rinite (hiperreatividade nasal específica), além do curso natural evolutivo semelhante de ambas¹⁵.

As vias aéreas integradas englobam também a polipose nasal, a sinusite hiperplástica, a otite média serosa, e a hiperresponsividade brônquica, freqüentemente associadas. A má oclusão dentária pode ser uma consequência da respiração oral (quadro 2). A imunopatogênese respiratória é compartilhada e semelhante: genética, células Th2 e suas citocinas (IL-4, 5 & 13), IgE, quimocinas, moléculas de adesão, eosinófilos, mastócitos, leucotrienos e neuropeptídeos (quadro 3). A conexão asma-rinite é traduzida pela demonstrada documentação associativa: mais do que 75% dos asmáticos têm rinite, cerca de 25% dos riníticos têm asma, a rinite geralmente precede e é um fator de risco para a asma clínica, a rinossinusite ativa pode agravar a asma, os riníticos podem exibir hiperresponsividade brônquica específica e não-específica, o controle terapêutico da rinite reduz significativamente a hiperreatividade brônquica associada, e os asmáticos sem rinite podem apresentar inflamação nasal eosinofílica^{1,3} (quadro 4).

Quadro 2 – Vias aéreas superiores e inferiores
· Polinose nasal
· Sinusite hiperplástica
· Otite média serosa
· Má oclusões ortodônticas (respiração oral)
· Hiperresponsividade brônquica
Quadro 3 – Imunopatogênese respiratória semelhante
· Genética
· Células Th2 e suas citocinas (IL-4, 5 & 13)
· IgE
· Quimocinas
· Moléculas de adesão
· Eosinófilos
· Mastócitos
· Leucotrienos
· Neuropeptídeos

No Rio de Janeiro, a asma isolada sem rinite ocorre em aproximadamente 4% dos pacientes com atopia respiratória¹⁶. Foram estudados 26 pacientes com atopia respiratória e testes alérgicos epicutâneos positivos somente à *Blomia tropicalis*. Não possuíam alergia aos outros ácaros domésticos. Todos, sem exceção, tinham rinite, isolada ou associada à asma. Foi, então,

proposto que a sensibilização alérgica acarina à *Blomia tropicalis* seria um fator local de risco adicional para a prevalência de rinite, explicando portanto a reduzida incidência de asma isolada sem rinite, quando comparada com a de regiões de clima temperado, não-tropical¹⁷.

Quadro 4 – Conexão asma-rinite

- A maioria dos asmáticos tem rinite
- 20%-30% dos riníticos têm asma
- A rinite geralmente precede a asma
- A rinite é um fator de risco para a asma
- A rinosinusite pode agravar a asma
- Riníticos podem apresentar hiperresponsividade brônquica
- O controle da rinite reduz a hiperreatividade brônquica associada
- Asmáticos sem rinite podem exibir inflamação

A interrelação asma-rinite foi também demonstrada pela obtenção de biópsias e lavados nasais e brônquicos, que revelaram a presença de um processo imuno-inflamatório atópico interconectado, sugerindo tratar-se realmente de uma doença alérgica única, porém com diferentes graus e modalidades de apresentação clínica¹⁸. As implicações terapêuticas são direcionadas para o tratamento integrado das manifestações atópicas superiores e inferiores, uma vez que sem o controle adequado da rinite e da sinusite associadas, a asma pode agravar-se¹⁹. A unidade imunopatológica e clínica das vias aéreas superiores e inferiores comprova o caráter contínuo e sistêmico da atopia²⁰⁻²². Indivíduos com rinite alérgica apresentam resposta inflamatória brônquica após a broncoprovocação alérgica específica²³⁻²⁴. A mucosa brônquica de pacientes com asma leve é semelhante àquela de portadores de rinite alérgica sem asma²⁵. Isto corrobora o fato da rinite ser um precursor potencial da asma. Na estação polínica, a rinite sazonal alérgica pode se fazer acompanhar de broncoespasmo²⁶. É notoriamente reconhecida a indução e o agravamento da asma e rinite pelas infecções respiratórias virais superiores²⁷⁻²⁸. Foi documentada a interação entre rinovírus e a exposição aos aeroalérgenos, aumentando a incidência de atopia e de hiperreatividade brônquica inespecífica à broncoprovocação oral com a histamina e a metacolina. Nestas circunstâncias havia a presença de reações alérgicas do tipo tardio²⁹⁻³². A hiperreatividade brônquica não-específica dos riníticos está, geralmente, compreendida entre a dos indivíduos normais e a dos asmáticos³³. A documentação da hiperresponsividade brônquica, específica ou inespecífica, poderia detectar o sub-grupo de portadores de rinite mais vulneráveis a desenvolver asma clínica futura.

No mesmo raciocínio, justificar-se-ia a terapia agressiva da rinite como tentativa de impedir a progressão para esta grave complicação respiratória inferior³.

Visão unificada da imunopatologia respiratória atópica

A sinusite é uma doença aguda ou crônica, com grande impacto sócio-econômico. Diminui sobremaneira a qualidade de vida dos seus portadores. A sinusite hiperplástica, comumente acompanhada de polipose nasal e idiosincrasia à aspirina, está associada à produção de IL-5 e à inflamação eosinofílica e linfocitária Th2³⁴. A associação entre a rinosinusite e a asma foi registrada há mais de 70 anos³⁵. A sinusite como indutora de asma é ainda motivo de debates, embora haja uma nítida conexão inflamatória, principalmente eosinofílica¹⁸. Há também uma boa correlação entre a hiper eosinofilia sanguínea e a

gravidade da rinossinusite³⁶. Os principais dados sustentando a conexão sinusite-asma são: a presença da inflamação nasosinusal é um fator de risco e de agravamento da asma; o tratamento da sinusite tende a melhorar a asma associada; a boa correlação entre anormalidades radiológicas dos seios da face, hipereosinofilia periférica, e os sintomas asmáticos apresentados; e finalmente, o fato de que os asmáticos cortico-dependentes geralmente apresentam alterações significativas na tomografia computadorizada dos seios da face³⁶⁻³⁷ (quadro 5). Observamos, portanto, a existência da conexão complexa rinite-conjuntivite-sinusite-asma, também associada na faixa pediátrica com a otite média serosa. A inflamação nasal alérgica ou viral pode ocasionar obstrução, acúmulo de secreções, e infecção bacteriana secundária. A doença aguda pode então tornar-se crônica. É, portanto, imprescindível o tratamento precoce e agressivo da doença nasal superior³⁸. Reduz-se assim a recorrência nosológica.

Quadro 5 – Conexão sinusite-asma

- A inflamação nasosinusal é um fator de risco para a asma
- O tratamento da sinusite tende a melhorar a asma associada
- Boa correlação entre anormalidades radiológicas dos seios da face, hipereosinofilia sanguínea e sintomatologia asmática
- Asmáticos cortico-dependentes geralmente apresentam alterações significativas na tomografia computadorizada dos seios da face

O tratamento integrado das manifestações respiratórias superiores e inferiores traz excelentes resultados na prática médica alergológica. A corticoterapia tópica nasal em pacientes com a doença rinite-asma, reduz não só os sintomas nasais, mas também os brônquicos, e está associada à diminuição da hiperreatividade brônquica inespecífica à metacolina. Demonstrou-se, também, nestes pacientes que o emprego de anti-histamínicos melhora os resultados dos testes de função pulmonar. Em resumo, o tratamento da rinite ajuda a controlar a asma. Na terapia da sinusite aguda, a combinação de corticóides tópicos nasais com antibióticos apresenta maior benefício do que o emprego isolado da antibioticoterapia. A atopia respiratória requer um tratamento integrado, eficaz, e agressivo, utilizando fármacos potentes, imunoterapia padronizada específica e em doses terapêuticas, acoplados à instituição de medidas apropriadas de controle ambiental³⁹. A observação clínica mostra que em vários pacientes, o controle da asma torna-se difícil quando a sinusite não é tratada adequadamente. Em contrapartida, o controle da rinossinusite está definitivamente associado à diminuição dos sintomas de asma. A inflamação alérgica pode promover a sinusite bacteriana, o que explica o maior risco de sinusite nos pacientes com rinite alérgica⁴⁰. As alterações radiológicas dos seios da face em asmáticos refletem, realmente, a patologia inflamatória presente associada. Nos pacientes com asma-sinusite observa-se, com frequência, o depósito da proteína catiônica eosinofílica na mucosa sinusal. Os eosinófilos podem causar disfunção ciliar, promover o acúmulo de secreções, e induzir a obstrução do óstio sinusal, contribuindo significativamente para o estabelecimento de infecções bacterianas secundárias. O tratamento clínico e/ou cirúrgico da sinusite pode melhorar a asma coexistente. A inflamação sinusal exacerba a hiperresponsividade brônquica através dos aferentes do trigêmio e de eferentes vagais. A potencialização da obstrução nasal, induzindo a perda da filtração, da umidificação, e do aquecimento do ar inspirado, pode diretamente agravar a asma. Isto foi demonstrado em estudo experimental em animais⁴¹.

As doenças atópicas oculares estão frequentemente associadas à rinite alérgica. A conjuntivite alérgica é componente associado importante da rinite alérgica sazonal polínica. Os atópicos apresentam mais comumente a rinoconjuntivite alérgica, a ceratoconjuntivite atópica, a ceratoconjuntivite vernal, a conjuntivite papilar gigante, e a alergia ocular de contato⁴². A interação naso-ocular atópica inclui a participação de mastócitos, células T, eosinófilos, citocinas, e dos demais mediadores e constituintes pró-inflamatórios⁴³. Os sintomas da alergia ocular são frequentes nos portadores de atopia respiratória, e podem ser sazonais ou perenes. Costumam interferir muito com a qualidade de vida destes indivíduos. O espectro clínico abrange desde a rinoconjuntivite alérgica aguda sazonal à variantes crônicas da ceratoconjuntivite atópica. Os mecanismos alérgicos mediados pela IgE são os mais prevalentes. O conhecimento preciso da imunopatologia contribui, sobremaneira, para o adequado controle clínico das doenças atópicas respiratórias e oculares⁴⁴.

Recentemente, documentou-se a conexão terapêutica entre as vias aéreas superiores e inferiores. A imunoterapia em crianças com rinoconjuntivite alérgica sazonal reduziu o aparecimento subsequente de asma⁴⁵. O tratamento da rinite

alérgica diminuiu o número das emergências e hospitalizações associadas a eventos asmáticos . Presentemente prevalece o conceito universal das vias aéreas unidas.

Referências bibliográficas

1. Geller M. Conexão asma-rinite e suas implicações terapêuticas. Rev. bras. alerg. imunopatol. 2000; 23:118-123.
2. Pastorino AC, Accioly AP, Lanzellotti R, Camargo MCD, Jacob CMA, Grumach AS. Asma – aspectos clínico-epidemiológicos de 237 pacientes de um ambulatório pediátrico especializado. J. Pediatr (Rio J). 1998;74:49-58.
3. ARIA Workshop Report. Co-morbidity and complications. J Allergy Clin Immunol 2001;108: S198-S207.
4. Vignola AM, Chanez P, Godard P, Bousquet J. Relationships between rhinitis and asthma. Allergy 1998; 53:833-839.
5. Jeffery P. Bronchial biopsies and airway inflammation. Eur Respir J 1996; 9:1583-1587.
6. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. Pediatrics 1994; 94:895-901.
7. Greisner WR, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis; a 23-year follow-up study of college students. Allergy Asthma Proc 1998; 19:185-188.
8. Simons FER. Allergic rhinobronchitis: The asthma-allergic rhinitis link. J Allergy Clin Immunol 1999; 104: 534-540.
9. Togias A. Mechanisms of nose-lung interaction. Allergy 1999; 54: 94-105.
10. Settipane R, Hagy G, Settipane G. 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.
11. Spector SL. Allergic inflammation in upper and lower airways. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83:435-444.
12. Campanella SG, Asher MI. Current controversies: Sinus disease and the lower airways. Pediatr Pulmonol 2001; 31:165-172.
13. Corren J. Allergic rhinitis and asthma: how important is the link? J Allergy Clin Immunol 1997; 99:S781-S786.
14. Windom HH, Togias A. Rhinitis and asthma manifestations of one disease. ACI International 2001; 13:154-161.
15. Annesi-Maesano I. Rhinitis and asthma-epidemiological evidence. ACI International 2001; 13:147-153.
16. Geller M. An overview of mite allergy in Brazil. Cad Alerg Asma Imunol 1999; 11:17-22.
17. Geller M. Blomia tropicalis sensitization as a risk factor for the development of allergic rhinitis. Ann Allergy Asthma Immunol 2000; 84:369.
18. Vignola AM, Bresciani M, Demoly P, Chanez P, Bousquet J. Allergic inflammation of the upper and lower airways: a continuum of disease? Eur Respir Rev 2001; 11: 81,152-156.
19. Lockey RF. ARIA: Global guidelines and new forms of allergen immunotherapy. Editorial. J Allergy Clin Immunol 2001; 108:497-499.
20. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris N, Kosmas E, Fragakis S, *et al.* Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in nonatopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. Clin Exp Allergy 2000; 30:663-669.
21. Kapsali T, Horowitz E, Togias A. Rhinitis is ubiquitous in allergic asthmatics. J Allergy Clin Immunol 1997; 99:S138.
22. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis : an independent risk factor for asthma in

- nonatopic subjects (re-sults from the European community respiratory health survey). *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-304.
23. Calhoun W, Jarjour N, Gleich G, Stevens C, Bus-se W. Increased airway inflammation with seg-mental versus aerosol antigen challenge. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:1465-1471.
24. Shaver J, O'Connor J, Pollice M, Cho S, Kane G, Fish J, *et al.* Pulmonary inflammation after seg-mental ragweed challenge in allergic asthmatic and nonasthmatic subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1189-1197.
25. Milanese M, Crimi E, Scordamaglia A, Riccio AM, Vignola AM, Canonica GW, Brusasco V. Reticular basement membrane and lung function in COPD, asthma, and rhinitis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:A279 (abstract).
26. Madonini MD, Briatico-Vangosa G, Pappacoda A. Seasonal increase of bronchial reactivity in allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79:358-363.
27. Pullan CR, Hey EN. Wheezing, asthma and pul-monary dysfunction ten years after infection with syncytial virus in infancy. *Br Med J* 1982; 284: 1665-1669.
28. Minor TE, Baker JW, Dick EG. Great frequency of viral respiratory infections in asthmatic chil-dren, as compared with their non-asthmatic si-blings. *J Pediatr* 1974; 85:472-477.
29. Lemanske RF Jr, Dick EC, Swenson CA. Rhino-virus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989; 83:1-10.
30. Towley RG, Dennis M, Itkin IH. Compara-tive ac-tion of acetylbeta-methylcholine, histamine, and pollen antigens in subjects with hay fever and pa-tients with bronchial asthma. *J Allergy* 1965;36: 121-137.
31. Rusznack C, Devalia JL, Davies RJ. The impact of pollution on allergic disease. *Allergy* 1994; 49: 21-27 (18 Suppl).
32. Rusznack C, Devalia JL, Davies RJ. The airway response to inhaled allergen is maximal after 24 hour after exposure to pollulants. *Thorax* 1996; 51:1105-1108.
33. Townley R, Ryo U, Kolotkin B, Kang B. Bron-chial sensitivity to methacholine in current and former asthmatic and allergic rhinitis patients and control subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1975; 56:429-437.
34. Hamilos DL. Chronic sinusitis. *J Allergy Clin Im-munol* 2000; 106:213-227.
35. Slavin RG. Asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:534-537.
36. Newman LJ, Platts-Mills TA, Phillips CD, Hazen KC, Gross CW. Chronic sinusitis. Relationship of computed tomographic findings to allergy, asth-ma, and eosinophilia. *JAMA* 1994; 271:363-367.
37. Bresciani M, Mezziane H, Vernhet H, Bousquet J, Godard P, Chanez P. Rhinosinusitis in COPD and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161: 333.
38. Skoner DP. Complications of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 105:S605-S609.
39. Spector SL. Overview of comorbid associations of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99: S773-S780.
40. Blair C, Nelson M, Thompson K, Boonlayangoor S, Haney L, Gabr U, *et al.* Allergic inflammation enhances bacterial sinusitis in mice. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 108:424-429.
41. Brugman SM, Larsen GL, Henson PM. Increased lower airways responsiveness associated with si-nusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:314.
42. Mello YAMF, Galvão CES. Conjuntivites - uma breve revisão. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 1999; 22:119-128.
43. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: Immunology of the eye. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106:805-816.

44. Bielory L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: Ocular allergy. J Allergy Clin Immunol 2000; 106:1019-1032.
45. Möller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, et al. Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with seasonal rhinoconjunctivitis (the PAT-Study). J Allergy Clin Immunol 2002; 109:251-256.
46. Crystal-Peters J, Neslusan C, Crown WH, Torres A. Treating allergic rhinitis in patients with co-morbid asthma: The risk of asthma-related hospitalizations and emergency department visits. J Allergy Clin Immunol 2002; 109:57-62.

Endereço para Correspondência:

Dr. Mario Geller
R. Visconde de Pirajá nº 303 Gr. 603 - Ipanema
22410-001 - Rio de Janeiro - RJ
Tel: 0XX-21-2287.2196
Fax: 0XX-21-2287.4360
E-mail: gellerm@attglobal.net

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.
Copyright 2001- SBAI -Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000