

INTER-RELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA RINITE E A GRAVIDADE DA ASMA

INTER-RELATION BETWEEN THE SEVERITY OF RHINITIS AND THE SEVERITY OF ASTHMA

Eduardo V. Ponte¹, José A. Rizzo², Álvaro A. Cruz³

¹Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia; ²Universidade Federal de Pernambuco; ³Universidade Federal da Bahia

Estudos epidemiológicos sugerem que asma e rinite são patologias fortemente associadas. Além disto, existem muitas semelhanças entre asma e rinite do ponto de vista imunopatológico. Estudos clínicos e experimentais sugerem que existe correlação entre a gravidade dos sintomas e da inflamação de vias aéreas superiores e inferiores em pacientes com asma e rinite. Diante destas evidências, alguns autores elaboraram a hipótese de que asma e rinite são uma única doença, a Síndrome Alérgica Crônica das Vias Respiratórias. Partindo da premissa de que se trata de uma única doença, estudos tem sido realizados no intuito de esclarecer se em pacientes com asma e rinite o tratamento da rinite pode facilitar o controle dos sintomas de asma. Este artigo tem como objetivo fazer uma revisão não sistemática da literatura quanto as evidências disponíveis sobre este tema.

Palavras chave: Asma, rinite, tratamento, inflamação.

Epidemiologic studies suggest that asthma and rhinitis are strongly associated pathologies. Beside this, there are similarities in the immunopathology of asthma and rhinitis. Clinical and experimental studies suggest an inter-relation between the severity of symptoms and airway inflammation of patients with asthma and rhinitis. Based on this evidence, experts elaborated the hypothesis that asthma and rhinitis are the same disease, the Chronic Allergic Airway Syndrome. Starting from the premise of one airway disease, studies evaluated the effect of rhinitis treatment on asthma symptoms of patients with both diseases. The aim of this article is to review the literature regarding the evidences about this topic.

Key words: Asthma, rhinitis, treatment, inflammation.

A asma e a rinite são doenças crônicas do sistema respiratório com prevalência elevada e estudos epidemiológicos demonstram associação entre ambas^(38, 59,50,32,25,33). Do ponto de vista imunopatológico também existem muitas similaridades^(10,30), o que levou alguns autores a elaborarem a hipótese de que se trata de uma única doença, a Síndrome da Doença Alérgica Crônica das Vias Aéreas⁽⁵⁸⁾.

Estudos reforçam esta hipótese ao demonstrar que o processo inflamatório alérgico dos pacientes com asma e rinite não se restringe à mucosa respiratória, havendo uma atividade inflamatória sistêmica^(15,16). Além disto, evidências indicam que o estímulo com alérgeno nas vias aéreas superiores tem repercussão em vias aéreas inferiores⁽⁷⁾, e vice-versa⁽¹³⁾. Conseqüentemente, seria coerente presumir que exista uma associação entre a gravidade dos sintomas de rinite e de asma.

Este artigo tem como objetivo revisar de forma não sistemática a literatura quanto às evidências de interrelação entre asma e rinite, tendo em vista que o entendimento mais profundo desta questão pode ajudar a planejar estratégias mais eficazes no tratamento de ambas.

Epidemiologia da Asma e da Rinite: Evidências de Associação

Existem muitas similaridades entre asma e rinite do ponto de vista epidemiológico. Além de serem muito frequentes⁽³⁾, existem evidências de que asma e rinite são doenças associadas. Em um estudo francês foi possível observar que a prevalência de asma foi de 13,4% em pacientes com rinite e de 3,8% em pacientes sem rinite⁽³⁸⁾. Em Tucson, no estado americano do Arizona, 32% dos pacientes com rinite alérgica têm asma, em contraste com apenas 5% dos pacientes sem rinite⁽⁵⁹⁾. Os resultados de um estudo realizado na Inglaterra e do estudo European Community Respiratory Health Survey também indicam que a asma é mais frequente em pacientes com rinite perene.^(50 32) Além disto, estima-se que uma proporção significativa dos pacientes com asma tem sintomas de rinite, chegando a 100% num estudo longitudinal^(25,33). Mesmo pacientes asmáticos sem sintomas de vias aéreas superiores apresentam infiltrado inflamatório eosinofílico em mucosa nasal, indicando a presença de rinite subclínica⁽²⁴⁾.

Estudos epidemiológicos também indicam que a rinite é um fator de risco para desenvolver asma. Avaliando uma amostra de pacientes inicialmente sem asma, Settinpane et al. demonstraram que a prevalência de asma após 23 anos de seguimento foi de 10,5% nos pacientes com diagnóstico inicial de rinite e de 3,6% naqueles sem diagnóstico inicial de rinite⁽⁴⁸⁾. Em outro estudo prospectivo, foi possível demonstrar que o risco de desenvolver asma foi 2,28 (95% IC 1,37-3,78) vezes maior nos pacientes com rinite, especialmente nos pacientes com rinite mais grave e IgE sérica mais elevada, mas também entre portadores de rinite não alérgica⁽²⁵⁾. Em um estudo holandês, quase todos os pacientes que desenvolveram asma

Recebido em 24/07/2008

Aceito em 20/10/2008

Endereço para correspondência: Dr. Eduardo Vieira Ponte. Universidade Federal da Bahia – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Saúde. Rua Padre Feijó, No. 240 - 3o. andar, Canela. CEP: 40110-170. Salvador-Bahia, Brasil. E-mail: evponte@yahoo.com.br.

Gazeta Médica da Bahia

2008;78 (Suplemento 2):33-37

© 2008 Gazeta Médica da Bahia. Todos os direitos reservados.

ao longo de oito anos de acompanhamento tinham rinite na admissão do estudo ou desenvolveram rinite durante o seguimento ⁽³³⁾.

Envolvimento de Vias Aéreas Inferiores de Pacientes com Rinite

Considerando que os dados epidemiológicos indicam uma forte inter-relação entre asma e rinite e que é comum a presença de inflamação nasal subclínica em pacientes asmáticos, é importante avaliar o que ocorre nas vias aéreas inferiores de pacientes com rinite e sem sintomas de asma.

Estudos publicados nos últimos anos demonstraram que a mucosa brônquica de pacientes com rinite e sem sintomas de asma apresenta maior espessamento de membrana basal^(36,3), maior expressão de citocinas⁽⁹⁾ e de células inflamatórias^(8,9,40,28) do que a mucosa brônquica de pacientes sadios. Em alguns destes estudos foi possível observar que a intensidade do infiltrado inflamatório eosinofílico da mucosa brônquica de pacientes com rinite e sem sintomas de asma foi similar à observada nos pacientes asmáticos^(8,9). Portanto, existem evidências de que as vias aéreas inferiores de pacientes com rinite também estão inflamadas, a despeito da ausência de sintomas de asma. Este conceito é reforçado por um estudo de Henriksen et al., que demonstrou maior quantidade de óxido nítrico exalado em pacientes com rinite alérgica sem sintomas de asma do que em pacientes sadios ⁽²⁸⁾.

A inflamação subclínica em vias aéreas inferiores de pacientes com rinite contribui para a hiperresponsividade brônquica observada nestes pacientes ⁽²⁸⁾. Em um estudo de coorte com 3.719 pacientes sem hiperresponsividade brônquica no período de inclusão, o surgimento de teste de broncoprovocação com metacolina positivo durante o acompanhamento foi maior nos pacientes com rinite ⁽⁴⁹⁾. Outros estudos indicaram que 20 a 40% dos pacientes com rinite sem sintomas de asma têm hiperresponsividade brônquica, principalmente os pacientes com teste alérgico cutâneo positivo, com eosinofilia em sangue periférico e sintomas nasais mais intensos ^(32,35,21). Em um estudo de Ciprandi et al, a intensidade da inflamação nasal em pacientes com rinite e sem sintomas de asma correlacionou-se com a positividade do teste de broncoprovocação com metacolina⁽¹¹⁾ e em um estudo de Prieto et al. a exposição à alérgenos determinou aumento da hiperresponsividade brônquica nestes pacientes⁽⁴⁴⁾.

Considerando-se as evidências de que rinite e hiperresponsividade brônquica, analisadas separadamente, são fatores de risco para o desenvolvimento de asma no futuro^(26,42) é possível supor que pacientes com estas condições associadas têm um estado de asma latente, porém não referem sintomas porque tem percepção reduzida da limitação ao fluxo aéreo. Esta hipótese é reforçada por um estudo que demonstrou menor percepção de limitação ao fluxo aéreo durante broncoprovocação com metacolina em pacientes com rinite e sem sintomas de asma em comparação com um grupo de pacientes com rinite e sintomas de asma ⁽²⁾. Outros

estudos demonstraram que estes pacientes têm leve obstrução de pequenas vias aéreas, o que favorece a hipótese de que eles têm asma sub-clínica ^(21,11,45,4).

Resposta Imunológica na Asma e na Rinite: Evidências de Enfermidade Única Sistêmica

Além de estarem fortemente relacionadas do ponto de vista epidemiológico, como demonstrado anteriormente, asma e rinite compartilham mecanismo imunopatológico similar. Tanto na asma quanto na rinite a exposição à aeroalérgenos desencadeia uma resposta imunológica do tipo Th2 e inflamação alérgica, caracterizada por infiltração eosinofílica de mucosa respiratória, hiperplasia e hipertrofia das glândulas mucosas, participação de linfócitos e de citocinas Th2^(10,30).

A resposta imune de pacientes com asma e rinite inicia-se na mucosa das vias respiratórias, porém tem repercussão sistêmica. Estudos demonstram que os linfócitos T de sangue periférico de pacientes asmáticos estão ativados^(15,16). Nestes estudos, a gravidade da asma associou-se a maior ativação dos linfócitos do sangue periférico e o controle da doença se associou a redução dos marcadores de ativação linfocitária, indicando a importância da inflamação sistêmica na fisiopatologia desta doença ^(15,16). A ativação sistêmica dos linfócitos T e a produção aumentada de IL-5 em sangue periférico de pacientes com alergia respiratória⁽⁷⁾ têm repercussão na medula óssea ⁽¹²⁾.

Outra consequência da ativação sistêmica dos linfócitos Th2 em pacientes com asma e rinite é seu efeito sobre os linfócitos B, que passam a produzir preferencialmente Imunoglobulina E (IgE). Como a produção de IgE não se restringe aos linfócitos B da mucosa respiratória, ocorre elevação do nível sérico de IgE, especialmente após exposição a aeroalérgeno ⁽⁴⁾. Uma vez na circulação, a IgE específica para aeroalérgenos sensibiliza mastócitos em sítios distantes das vias respiratórias, o que explica a elevada frequência de positividade do teste cutâneo para aeroalérgenos observada nestes pacientes ⁽²⁹⁾.

A inflamação alérgica sistêmica nos pacientes com asma e rinite faz com que os eventos que ocorrem nas vias aéreas superiores tenham reflexo nas vias aéreas inferiores, e vice-versa. Em um estudo de Braunstahl et al. foi possível demonstrar que a provocação brônquica segmentar com alérgeno induz o fluxo de basófilos do sangue periférico para a mucosa nasal e a degranulação dos mastócitos situados nesta mucosa. Considerando que a mucosa nasal não foi exposta a alérgeno, estes eventos só podem ser explicados pela atividade inflamatória sistêmica que se iniciou nas vias aéreas inferiores ⁽⁷⁾. O mesmo mecanismo explica os achados do estudo de Corren et al., em que pacientes com asma e rinite submetidos a broncoprovocação nasal com alérgeno evoluíram com maior hiperresponsividade brônquica do que os pacientes expostos a placebo ⁽¹³⁾.

Correlação entre a Gravidade da Asma e da Rinite

A comunicação entre vias aéreas superiores e inferiores através da inflamação sistêmica faz com que exista uma

associação da intensidade da inflamação alérgica nestes dois sítios. Estudando pacientes com asma e rinosinusite, ten Brinke et al. ⁽⁵⁵⁾ demonstraram que existe correlação entre a gravidade da inflamação de seios paranasais, avaliada através de tomografia computadorizada de seios paranasais, com a presença de obstrução de pequenas vias aéreas e com a gravidade da inflamação brônquica, avaliada através do óxido nítrico exalado e da eosinofilia em escarro induzido.

Como existe correlação entre a intensidade da inflamação de vias aéreas inferiores e superiores, os sintomas de asma são maiores em pacientes com sintomas de rinite do que em pacientes sem rinite ou com rinite subclínica. Estudos retrospectivos baseados na análise de banco de dados do sistema de saúde de países europeus demonstraram que pacientes com asma e rinite associada apresentam maior número de atendimentos em emergência e de internações hospitalares por crise de asma do que pacientes com asma e sem registro de diagnóstico de rinite ^(31,57,43). Em análise *post hoc* de dois ensaios clínicos, Bousquet et al. também fizeram a mesma observação ⁽⁵⁾. Em outro estudo retrospectivo com pacientes asmáticos, a qualidade de vida relacionada à asma foi pior nos pacientes que tinham sinusite ⁽²²⁾. Recentemente, um estudo prospectivo realizado no Programa de Controle da Asma e da Rinite Alérgica na Bahia demonstrou que a rinite é um fator de risco para asma mais grave e para menor resposta ao tratamento, principalmente nos pacientes com rinite moderada grave ⁽⁴¹⁾.

Neste estudo também foi possível demonstrar que a gravidade da rinite se correlacionou com o custo anual da asma. Na Alemanha, o custo anual da asma grave em pacientes sem sintomas de rinite é maior que o custo da asma grave associada à rinite ⁽⁴⁷⁾. Em Rochester, nos Estados Unidos, o custo anual da asma sem rinite é estimado em US\$ 249,89 por paciente em atenção primária, e o custo da asma associada à rinite é de US\$ 335,48 por paciente ⁽⁶⁰⁾. Um estudo retrospectivo baseado na análise de banco de dados de seguro de saúde nos Estados Unidos, o custo anual da asma associada à rinite foi aproximadamente US\$ 350,00 maior do que o custo da asma em pacientes sem rinite ⁽²⁷⁾. Em nosso estudo a gravidade da rinite se correlacionou positivamente com o custo anual da asma. Estes resultados demonstram que a correlação entre intensidade da inflamação em vias aéreas superiores e inferiores tem importância clínica.

O Tratamento da Rinite para Proporcionar Melhor Controle da Asma

Apesar dos resultados apresentados demonstrarem a existência de forte associação entre rinite e gravidade da asma, não é possível concluir que a rinite é a causa da asma mais grave. Na realidade, uma atividade inflamatória alérgica sistêmica mais intensa seria a causa da maior gravidade de ambas. Com o propósito de elucidar esta questão, nos últimos anos foram conduzidos estudos para avaliar o impacto do tratamento da rinite no controle dos sintomas de asma.

Em estudos de caso controle “aninhado” em coorte de pacientes com rinite e asma, o tratamento da rinite com corticóide tópico nasal proporcionou menor risco de atendimento em emergência e de internação hospitalar por crise de asma ^(1,14). Outro estudo com desenho semelhante demonstrou que o tratamento da rinite com anti-histamínico e/ou corticóide tópico nasal reduziu a risco de eventos relacionados à asma (atendimento em emergência ou internação hospitalar) em pacientes com asma e rinite ⁽¹⁸⁾. Apesar destes estudos fornecerem informações preliminares importantes elas não são conclusivas. Alguns ensaios clínicos randomizados foram conduzidos para testar esta hipótese.

Uma forma adequada de avaliar o impacto do tratamento da rinite no controle dos sintomas de asma é através de ensaio clínico utilizando o corticóide tópico nasal como tratamento para rinite, pois esta medicação não tem ação sistêmica clinicamente significativa. Estudos com estas características foram conduzidos, porém os seus resultados são controversos. Alguns indicaram que o corticóide tópico nasal para rinite não proporcionou melhor controle dos sintomas de asma, da função pulmonar, da hiperreatividade brônquica ou da inflamação de vias aéreas inferiores ^(19,3,37). Entretanto, dois ensaios clínicos indicaram que o tratamento da rinite com corticóide tópico nasal proporcionou melhor controle dos sintomas de asma e da inflamação de vias aéreas inferiores ^(46,52). Por fim, uma meta-análise identificou uma tendência, não significativa, de que o tratamento com corticóide tópico nasal em pacientes com rinite e asma reduz a intensidade de sintomas de asma e melhora a função pulmonar ⁽⁵⁴⁾.

Conclusão

Diante destas evidências, é possível formar a hipótese de que a asma e a rinite são manifestações de uma só doença, a Síndrome Alérgica Crônica das Vias Respiratórias ⁽¹⁷⁾. Os pacientes com uma forma mais grave desta síndrome teriam atividade inflamatória sistêmica importante e sintomas intensos em vias aéreas superiores e inferiores. Os pacientes com uma forma mais branda da síndrome teriam atividade inflamatória sistêmica reduzida e sintomas respiratórios leves, muitas vezes manifestados apenas por rinite ou apenas por asma.

Estudos têm reforçado esta hipótese ao demonstrar que a intensidade da inflamação na mucosa respiratória e o nível sérico de marcadores de atividade inflamatória alérgica é maior nos pacientes com asma e rinite do que em pacientes com rinite apenas ^(34,51,20).

Apesar de não ter sido possível demonstrar a importância clínica deste novo conceito, pois o impacto do tratamento da rinite no controle dos sintomas de asma ainda não foi demonstrado nos ensaios clínicos, novos estudos avaliando o tratamento agressivo da rinite moderada/grave com o objetivo de obter controle total dos sintomas poderão ter maior sucesso. Além disto, estes dados não justificam uma abordagem fragmentada do tratamento da asma e da rinite.

Evidências sugerem que asma e a rinite mal controladas comprometem significativamente a qualidade de vida do indivíduo, mesmo nas formas leve da doença^(23,6). Nas formas graves da asma há risco de morte. Felizmente, o tratamento com corticóide tópico proporciona excelente controle dos sintomas de asma e rinite, além de reduzir a mortalidade por asma. Diversos consensos estão disponíveis para orientar o tratamento da asma e da rinite. Portanto, não é aceitável negligenciar o tratamento de nenhuma destas patologias, o que torna inevitável uma abordagem holística e o tratamento sincrônico da inflamação da Síndrome Alérgica crônica Respiratória.

Referências

- Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109:636-642, 2002.
- Aronsson D, Tufvesson E, Bjermer L. Allergic rhinitis with or without concomitant asthma: difference in perception of dyspnoea and levels of fractional exhaled nitric oxide. *Clin Exp Allergy* 35:1457-1461, 2005.
- Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys *Lancet* 368:733-743, 2006.
- Bavbek S, Saryal S, Karabiyikoglu G, Misirligil Z. Pulmonary function parameters in patients with allergic rhinitis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 13:252-258, 2003.
- Bousquet J, Gaugrist S, Kocovart VS, et al. 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* 35:723-727, 2005.
- Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). *Allergy* 63: 8-160, 2008.
- Braunstaal GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, 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* 164:858-865, 2001.
- Braunstaal GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, et al. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways. *Clin Exp Allergy* 33:579-587, 2003.
- Brown JL, Behndig AF, Sekerel BE, et al. Lower airways inflammation in allergic rhinitis: a comparison with asthmatics and normal controls. *Clin Exp Allergy* 37:688-695, 2007.
- Busse WW, Lemanske RF Jr. Asthma. *N Engl J Med* 344:350-362, 2001.
- Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, et al. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol* 136:266-272, 2005.
- Collins PD, Marleau S, Griffiths-Johnson DA, Jose PJ, Williams TJ. Cooperation between interleukin-5 and the chemokine eotaxin to induce eosinophil accumulation in vivo. *J Exp Med* 182:1169-1174, 1995.
- Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 89: 611-618, 1992.
- 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* 113:415-419, 2004.
- Corrigan CJ, Kay AB. CD4 T-lymphocyte activation in acute severe asthma. Relationship to disease severity and atopic status. *Am Rev Respir Dis* 141:970-977, 1990.
- Corrigan CJ, Hamid Q, North J, et al. Peripheral blood CD4 but not CD8 T-lymphocytes in patients with exacerbation of asthma transcribe and translate messenger RNA encoding cytokines which prolong eosinophil survival in the context of a Th2-type pattern: effect of glucocorticoid therapy. *Am J Respir Cell Mol Biol* 12:567-578, 1995.
- Cruz AA. The 'united airways' require a holistic approach to management. *Allergy* 60:871-874, 2005.
- 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* 109:57-62, 2002.
- Dahl R, Nielsen LP, Kips J, et al. Intranasal and inhaled fluticasone propionate for pollen-induced rhinitis and asthma. *Allergy* 60:875-881, 2005.
- Dhong HJ, Kim HY, Cho DY. Histopathologic characteristics of chronic sinusitis with bronchial asthma. *Acta otolaryngol* 125:169-176, 2005.
- Di Lorenzo G, Pacor ML, Mansueto P, et al. Determinants of bronchial hyperresponsiveness in subjects with rhinitis. *Int J Immunopathol Pharmacol* 18: 715-722, 2005.
- Dixon AE, Kaminsky DA, Holbrook JT, et al. Allergic Rhinitis and sinusitis in asthma differential effects on symptoms and pulmonary function. *Chest* 130:429-435, 2006.
- Ekici A, Ekici M, Kara T, et al. Negative mood and quality of life in patients with asthma. *Qual Life Res* 15:49-56, 2006.
- Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, et al. Eosinophils are a feature of upper and lower airway pathology in non-atopic asthma, irrespective of the presence of rhinitis. *Clin Exp Allergy* 30:663-669, 2000.
- Greisner WA, Settipane RJ, Settipane GA. Co-existence of asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college students. *Allergy Asthma Proc* 19:185-188, 1998.
- Guerra S, Sherrill D, Martinez F, Barbee R. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 109:419-425, 2002.
- Halpern MT, Schmier JK, Richner R, Guo C, Togias A. Allergic rhinitis: a potential cause of increased asthma medication use, costs, and morbidity. *J Asthma* 41:117-126, 2004.
- Henriksen AH, Sue-Chu M, Holmen TL, Langhammer A, Bjermer L. Exhaled and nasal NO levels in allergic rhinitis: relation to sensitization, pollen season and bronchial hyperresponsiveness. *Eur Respir J* 13:301-306, 1999.
- Johansson SG. IgE in allergic diseases. *J R Soc Med* 62:975-976, 1969.
- Kay AB. Allergy and allergic diseases. First of two parts. *N Engl J Med* 344:30-37, 2001.
- Kocovart VS, Thomas J, Jonsson L, Yin DD, Bisgaard H. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 60:338-342, 2005.
- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: an independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 104:301-304, 1999.
- Linneberg A, Henrik N, Frolund L, et al. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. *Allergy* 57:1048-1052, 2002.
- Magnan A, Foure-Julian C, Jullian H, et al. Rhinitis alone or rhinitis plus asthma: what makes the difference? *Eur Respir J* 12:1073-1078, 1998.
- Mete N, Sin A, Gulbahar O, et al. The determinants of bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 93:193-199, 2004.
- Milanese M, Crimi E, Scordamaglia A, et al. On the functional consequences of bronchial basement membrane thickening. *J Appl Physiol* 91:1035-1040, 2001.
- Nathan RA, Yancey SW, Waitkus-Edwards K, et al. Fluticasone Propionate Nasal Spray Is Superior to Montelukast for Allergic Rhinitis While Neither Affects Overall Asthma Control. *Chest* 128:1910-1920, 2005.

38. Pariente PD, LePen C, Los F, Bousquet J. Quality-of-life outcomes and the use of antihistamines in a French national population-based sample of patients with perennial rhinitis. *Pharmacoeconomics* 12:585-595, 1997.
39. Pastorino AC, Rimazza RD, Leone C, Castro AP, Solé D, Jacob CM. Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil. *J Asthma* 43:695-700, 2006.
40. Polosa R, Ciamarra I, Mangano G, et al. Bronchial hyperresponsiveness and airway inflammation markers in nonasthmatics with allergic rhinitis. *Eur Respir J* 15:30-35, 2000.
41. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis *Allergy* 2008; 63: 564-569.
42. Porsbjerg C, von Linstow ML, Ulrik CS, Nepper-Christensen S, Backer V. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study. *Chest* 129:309-316, 2006.
43. 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* 35:282-287, 2005.
44. Prieto L, Uixera S, Gutierrez V, Bruno L. Modifications of airway responsiveness to adenosine 5'-monophosphate and exhaled nitric oxide concentrations after the pollen season in subjects with pollen-induced rhinitis. *Chest* 122: 940-947, 2002.
45. Rizzo A, Rizzo JA. Fluxo-Volumetria Pulmonar: estudo Comparativo com a Espirometria Clássica. *J Pneumol* 1978;3:1-13.
46. Sandrini A, Ferreira IM, Jardim JR, et al. Effect of nasal triamcinolone acetone on lower airway inflammatory markers in patients with allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 111:313-320, 2003.
47. Schramm B, Ehlken B, Smala A, Quednau K, Berger K, Nowak D. Cost of illness of atopic asthma and seasonal allergic rhinitis in Germany: 1-yr retrospective study. *Eur Respir J* 21:116-122, 2003.
48. 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* 15:21-25, 1994.
49. Shaaban R, Zureik M, Soussan D, et al. Allergic rhinitis and onset of bronchial hyperresponsiveness: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med* 176:659-666, 2007.
50. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax* 46:895-901, 1991.
51. Sin A, Terziođlu E, Kokuludađ A, Sebik F, Kabakçı T. Serum Eosinophil Cationic Protein (ECP) Levels in Patients with Seasonal Allergic Rhinitis and Allergic Asthma. *Allergy Asthma Proc.* 19:69-73, 1998.
52. Stelmach R, do Patrocínio T, Nunes M, Ribeiro M, Cukier A. Effect of treating allergic rhinitis with corticosteroids in patients with mild-to-moderate persistent asthma. *Chest.* 2005 Nov;128(5):3140-3147.
53. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 343:332-336, 2000.
54. Taramarcaz P, Gibson PG. Intranasal corticosteroids for asthma control in people with coexisting asthma and rhinitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4:CD003570, 2003.
55. ten Brinke A, Grootendorst DC, Schmidt JT, et al. Chronic sinusitis in severe asthma is related to sputum eosinophilia. *J Allergy Clin Immunol* 109:621-626, 2002.
56. Thio BJ, Slingerland GL, Fredriks AM, et al. Influence of intranasal steroids during the grass pollen season on bronchial responsiveness in children and young adults with asthma and hay fever. *Thorax* 55:826-832, 2000.
57. Thomas M, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Price D. Asthma related health resource use among asthmatic children with and without concomitant allergic rhinitis. *Pediatrics* 115:129-134, 2005.
58. Togias A. Rhinitis and asthma: Evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol* 111:1171-1183, 2003.
59. Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, et al. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 94:895-901, 1994.
60. Yawn BP, Yunginger JW, Wollan PC, et al. Allergic rhinitis in Rochester, Minnesota residents with asthma: frequency and impact on health care charges. *J Allergy Clin Immunol* 103:54-59, 1999.