

# Comorbidade asma e rinite alérgica: inter-relações entre as vias aéreas superiores e inferiores

## *Asthma and allergic rhinitis comorbidity: interactions between upper and lower airways*

Cláudia Ribeiro de Andrade<sup>1</sup>, Paulo Augusto Moreira Camargos<sup>2</sup>, Cássio da Cunha Ibiapina<sup>2</sup>, Cristina Gonçalves Alvim<sup>2</sup>, Arthur Drummond<sup>3</sup>, Deivison Vilaça<sup>3</sup>, Jader Lúcio<sup>3</sup>, Kelly Juliana Batista<sup>3</sup>, Mona Lisa Mariano<sup>3</sup>, Antonio Gontijo<sup>3</sup>, João Gabriel Matos<sup>3</sup>

### RESUMO

**Objetivo:** revisar a literatura sobre as inter-relações entre as vias aéreas superiores e inferiores, com enfoque na asma e na rinite alérgica. **Métodos:** pesquisa não-sistemática realizada nas bases Medline e LILACS nos últimos 20 anos, usando os descritores “asthma” “allergic rhinitis” “interaction” “united airways”. **Resultados:** vários estudos clínicos, epidemiológicos, experimentais sugerem a hipótese de que asma e rinite alérgica são a expressão de uma única doença que acomete as vias aéreas. Pacientes com asma frequentemente apresentam rinite alérgica e a rinite alérgica não tratada dificulta o controle da asma. Do ponto de vista histológico, as mucosas nasais e brônquicas compartilham várias semelhanças. Alterações da mucosa nasal causam alterações mediadas por respostas fisiológicas na mucosa brônquica, e vice-versa. Esse corpo de evidências culminou com a iniciativa ARIA (*Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*), que enfatiza a necessidade de tratar a rinite alérgica no paciente com asma. **Conclusões:** a hipótese de que asma e rinite alérgica são a expressão de uma única doença que acomete o trato respiratório tem se consolidado e reforça a importância da busca por tratamentos que contemplem de forma integrada a comorbidade.

**Palavras-chave:** Asma; Rinite Alérgica; Comorbidade.

### ABSTRACT

**Objective:** To review the literature about interactions between upper and lower airways with emphasis in asthma and allergic rhinitis. **Methods:** A non systematic review was conducted using Medline and LILACS in the last twenty years, using “asthma” “allergic rhinitis” “interaction” “united airways” as descriptors. **Results:** Several clinical, epidemiological, experimental studies suggest the hypothesis that asthma and allergic rhinitis are the expression of a single disease that affects the airways. Patients with Asthma often have allergic rhinitis, and untreated allergic rhinitis make asthma control difficult. From the histological point of view, the nasal and bronchial mucosa share many similarities. Changes in the nasal mucosa cause changes in bronchial mucosa, mediated by physiological responses and vice-versa. These findings led to the initiative (ARIA) *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma*, that emphasizes the need to treat allergic rhinitis in patients with asthma. **Conclusions:** The hypothesis that allergic rhinitis and asthma are the expression of a single disease that affects the respiratory tract has been strengthened and reinforced the importance of searching for integrated treatments that aim the seamless comorbidity.

**Key words:** Asthma; Allergic Rhinitis; Comorbidity.

<sup>1</sup>Faculdade de Medicina - Unifenas-BH.

<sup>2</sup>Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

<sup>3</sup>Acadêmicos, Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais

Endereço para correspondência:

Prof. Cássio da Cunha Ibiapina  
Departamento de Pediatria - Faculdade de Medicina  
Universidade Federal Minas Gerais, Avenida Alfredo  
Balena, 190/sala 4.061  
30130-100 Belo Horizonte

## INTRODUÇÃO

Rinite alérgica e asma são doenças de elevada prevalência e morbidade, reconhecidas como problemas mundiais de saúde pública.<sup>1,2</sup>

A literatura tem registrado várias semelhanças entre ambas quanto aos aspectos epidemiológicos, anatomopatológicos, fisiopatológicos e clínicos, reforçando-se a hipótese de que se trata de uma síndrome inflamatória que acomete as vias aéreas.<sup>3,4</sup>

Até cerca de 20 anos atrás, rinite alérgica e asma eram abordadas de forma fragmentada, embora na Antiguidade alguns relatos remetessem à ideia de integração entre elas. No século II, Claudius Galenus definiu o nariz como um “instrumento respiratório”. Alguns textos islâmicos, no século IX, descreveram as doenças alérgicas, no entanto, foi a partir do século XIX que as descrições aumentaram no compasso da industrialização dos países ocidentais.<sup>2</sup>

Apenas no final do século XX o conceito de “uma via aérea, uma doença”<sup>3</sup> se fortaleceu em decorrência de uma série de investigações sobre as semelhanças, diferenças e inter-relações entre rinite alérgica e asma.

Esse corpo de evidências culminou com a iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*.<sup>1,5</sup> O documento tem como objetivo atualizar os profissionais de saúde em relação aos conhecimentos sobre a rinite alérgica, destacando-se as abordagens diagnósticas, terapêuticas e profiláticas simultâneas e integradas das vias aéreas, baseadas em evidências.<sup>1</sup> O ARIA traz em seu nome e premissa a ênfase na necessidade de tratar a rinite alérgica no paciente asmático, e vice-versa<sup>1</sup>, e recomenda que, em países em desenvolvimento, o acesso ao tratamento da rinite seja incluído nos programas de manejo da asma.

Neste artigo serão abordadas as semelhanças, diferenças e inter-relações entre rinite alérgica e asma, considerando-se os aspectos epidemiológicos, morfológicos, anatomopatológicos, fisiopatológicos e clínicos.

## ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

As evidências epidemiológicas da associação entre rinite alérgica e asma foram identificadas principalmente em estudos ambulatoriais, que notificam taxas de prevalência da rinite alérgica em asmáticos que variam de 30 a 90%.<sup>6-9</sup> Em um estudo realizado em

Ancara, Turquia, 68,8% das 369 crianças e adolescentes entre três e 16 anos com asma apresentavam rinite alérgica.<sup>6</sup> Achados semelhantes foram descritos por Sichletidis *et al.*<sup>8</sup>, na Grécia, em um estudo transversal no qual se verificou que 69% das crianças com asma também apresentavam rinite alérgica. Por outro lado, a prevalência de asma em pacientes com rinite alérgica chega a 40%<sup>1</sup> e tem aumentado.<sup>2</sup> A literatura é escassa em relação à prevalência da comorbidade asma e rinite alérgica em estudos de base populacional. Em Belo Horizonte, entre os adolescentes de 13 e 14 anos com sintomas de asma, a prevalência de sintomas de rinite alérgica foi de 46,8%, ou seja, 8,4% do total de participantes.<sup>10</sup> Solé *et al.*<sup>11</sup> verificaram que, na cidade de São Paulo, 42% dos adolescentes que relatavam sintomas de asma também manifestavam sintomas compatíveis com rinite alérgica.

Na população pediátrica, embora alguns estudos informem que os sintomas de rinite alérgica antecedam os da asma, a literatura ainda é conflitante. Kapsali *et al.* ressaltaram que em 72% dos adolescentes com rinite alérgica e asma, os sintomas da rinite iniciaram-se antes ou concomitantemente aos da asma.<sup>12</sup> No Japão, a prevalência de sintomas persistentes de rinite alérgica em 107 crianças com asma foi de 82,2% e a idade média do início de asma e rinite foi semelhante, 3,2 e quatro anos de idade, respectivamente.<sup>13</sup> Segundo Kulig *et al.*<sup>14</sup>, em lactentes e pré-escolares os sintomas das vias aéreas inferiores frequentemente apareceram antes dos sintomas nasais.

Outro aspecto epidemiológico de destaque é que asma e rinite compartilham fatores de risco semelhantes e a rinite alérgica é fator de risco para asma.<sup>1,2</sup> Um estudo realizado pelo grupo de Wright *et al.*<sup>15</sup> mostraram que rinite alérgica em lactentes estava associada ao risco dobrado de desenvolvimento de asma aos 11 anos de idade.

Ademais, sabe-se que pacientes com rinite persistente moderada e grave têm mais probabilidade de ter asma do que aqueles com rinite intermitente ou persistente leve.<sup>16</sup>

## ASPECTOS MORFOLÓGICOS

As semelhanças histológicas entre a mucosa nasal e brônquica são muitas. Ambas são revestidas pelo epitélio pseudoestratificado colunar, rico em tecido linfóide, com células ciliadas sobre a membrana basal. Na submucosa há vasos, glândulas mucosas,

fibroblastos, algumas células inflamatórias e terminações nervosas. Mas também há diferenças. A mucosa nasal é ricamente vascularizada por capilares, que na vigência de processos inflamatórios causam edema e, conseqüentemente, obstrução nasal. Por outro lado, a musculatura lisa é ausente no nariz e presente na traqueia, brônquios e bronquíolos e sua contração é um dos fatores que levam à obstrução das vias aéreas, observada na asma.<sup>17</sup> Além disso, nariz e brônquios têm diferentes origens embrionárias.<sup>18</sup>

## ASPECTOS FISIOLÓGICOS \_\_\_\_\_

Várias características fisiológicas contribuem para a integração do trato respiratório.<sup>19-22</sup> Mc Lane *et al.*<sup>20</sup> avaliaram a influência da hiperpneia oral sob ar frio nas vias aéreas superiores e inferiores em 22 pacientes com asma, usando a medida do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF<sub>1</sub>) e da resistência nasal. Os pesquisadores constataram que a inalação oral causou a redução do VEF<sub>1</sub> e o aumento da resistência nasal medida pela rinomanometria, sugerindo que a transferência de calor nas vias aéreas inferiores influencia a função nasal, indicando a resposta integrada entre ambas.

Achados concordantes foram destacados recentemente por Hanes *et al.*<sup>21</sup>, ao avaliarem se as vias aéreas superiores de pacientes com asma e rinite alérgica apresentavam mais anormalidades após exposição ao ar frio quando comparados com pacientes com rinite alérgica apenas. Os pesquisadores enfatizaram que no grupo com asma e rinite alérgica os sintomas nasais e os níveis de histamina e lisozima no lavado nasal foram mais altos do que nos pacientes com rinite alérgica sem asma após a exposição ao ar frio.

Outro fator que contribui na resposta integrada é a inervação das vias aéreas e o sistema nervoso central.<sup>22</sup> É sabido que a atividade neural desempenha papel importante no desencadeamento dos sintomas alérgicos como espirros, tosse e prurido nasal. Os mecanismos fisiológicos envolvem o sistema nervoso autônomo e são induzidos por alérgenos, no entanto, ainda não são totalmente esclarecidos. Os mediadores são liberados no local da inflamação alérgica e levam o estímulo aferente para o sistema nervoso central que, por sua vez, causa alteração da atividade reflexa. Em suma, a exposição ao alérgeno na mucosa nasal pode causar alterações nas vias aéreas inferiores, e vice-versa, mediadas pelo sistema nervoso autônomo.

## ASPECTOS ANATOMOPATOLÓGICOS \_\_\_\_\_

Na rinite alérgica e na asma, o padrão inflamatório observado nas mucosas nasal e brônquica é semelhante, caracterizado por infiltrado de eosinófilos, mastócitos, linfócitos T e vários mediadores inflamatórios.<sup>23-26</sup>

Os achados de biópsias nasais e brônquicas fortalecem a hipótese da estreita integração entre rinite alérgica e asma. Em pacientes com rinite alérgica, sem sintomas de asma, a mucosa brônquica altera-se na presença de estímulos nasais, e vice-versa.

Braunstahl *et al.*<sup>27</sup>, ao estudarem oito pacientes com rinite alérgica sem asma e oito controles, salientaram que, após a broncoprovocação, os pacientes apresentaram aumento do número de eosinófilos nas mucosas nasal e brônquica e redução da função pulmonar em relação aos controles.

O mesmo grupo realizou um estudo avaliando se a provocação nasal com alérgenos causava alterações nas mucosas nasal e brônquica em pacientes com rinite alérgica sem asma.<sup>28</sup> Participaram nove pacientes e nove controles. As biópsias foram realizadas antes e após 24 horas da provocação nasal. Os pesquisadores perceberam que a provocação nasal causou influxo de eosinófilos no epitélio nasal, na lâmina própria e no epitélio brônquico nos pacientes com rinite alérgica em relação aos controles.

O achado de infiltrado eosinofílico na mucosa nasal em pacientes com asma sem rinite alérgica também é relatado.<sup>23,29</sup> Gaga *et al.*<sup>23</sup> realizaram biópsias nasais em pacientes com asma sem rinite, com asma e rinite e em controles hígidos. Os resultados mostraram que o número de eosinófilos nos fragmentos da biópsia nasal foi maior nos pacientes com asma em comparação com os controles. Além disso, não foram detectadas diferenças entre o número de eosinófilos entre os pacientes asmáticos com e sem rinite alérgica. Por sua vez, Magalhães Simões <sup>29</sup>*et al.* descreveram o encontro de eosinófilos em todo o trato respiratório, incluindo a mucosa nasal, em 10 pacientes que faleceram devido à asma e que não apresentavam sintomas de rinite.

Além disso, Chanez *et al.*<sup>30</sup> encontraram que em pacientes controlados, com asma persistente e rinite alérgica, o espessamento da membrana basal e a infiltração eosinofílica não foram diferentes na mucosa nasal e brônquica.

## EVIDÊNCIAS FISIOPATOLÓGICAS \_\_\_\_\_

Do ponto de vista fisiopatológico, chama a atenção o achado de hiper-responsividade brônquica em pacientes com rinite alérgica sem sintomas de asma<sup>31</sup>. Outro aspecto relevante foi descrito recentemente por Ciprandi *et al.*<sup>32</sup>, ao estudarem 392 pacientes com rinite alérgica, sem asma. Os autores realizaram provas de função pulmonar nesses pacientes e constataram que 12,8% apresentaram valores de  $VEF_1 < 80\%$ .

Outra contribuição fisiopatológica que estreita a conexão entre a via aérea superior e a inferior é a participação de vários mediadores como interleucinas, especialmente a IL-5, histamina e o óxido nítrico (NO) na resposta inflamatória da asma e da rinite alérgica. O NO encontra-se bastante elevado nas narinas e seios paranasais em relação às vias aéreas inferiores.<sup>33</sup> A molécula participa de uma série de reações no trato respiratório, é considerada um marcador da inflamação eosinofílica e está elevada em pacientes com asma.<sup>33,34</sup> A elevação dos níveis da fração exalada do óxido nítrico (FeNO) em pacientes com rinite alérgica sem asma<sup>26,36</sup> reforça as inter-relações entre asma e rinite e a hipótese de que o óxido nítrico pode ser um dos responsáveis pela ligação entre ambas.<sup>35</sup>

Para avaliar essa questão, Lopuhaä *et al.*<sup>26</sup> compararam a alteração nos valores da FeNO após exposição aos alérgenos em pacientes com asma e outros com rinite alérgica sem asma. Participaram do estudo 52 pacientes, sendo 26 com diagnóstico de asma e 26 com rinite alérgica. Os pesquisadores notaram que, à admissão, os valores da FeNO nos portadores de rinite alérgica eram inferiores aos daqueles com asma; no entanto, após a exposição aos alérgenos, a FeNO foi semelhante nos dois grupos. Achados concordantes foram descritos no trabalho de Marcucci *et al.*, estudiosos das semelhanças fisiopatológicas entre rinite alérgica e asma.<sup>36</sup> A equipe avaliou 14 crianças com rinite alérgica, 15 com rinite alérgica e asma e 10 controles quanto à alteração nos marcadores inflamatórios no escarro, valores da FeNO e espirometria após provocação nasal alérgeno-específica. Os autores concluíram que houve aumento da proteína catiônica eosinofílica no escarro e na FeNO nos pacientes com rinite alérgica e naqueles com a associação asma e rinite alérgica, quando comparados com o grupo-controle.

Outro aspecto de destaque acerca da integração entre as vias aéreas inferiores e superiores é a participação da medula óssea na inflamação alérgica. As

evidências mostram que, em resposta à exposição ao alérgeno nas vias aéreas, os genitores na medula óssea proliferam e se diferenciam, levando ao aumento do número de eosinófilos, que, por sua vez, são recrutados para as mucosas do trato respiratório<sup>37</sup>. Essas observações sugerem que ocorre uma sinalização entre os pulmões e a medula óssea e corroboram a ideia de que a alergia é uma doença sistêmica.

## EVIDÊNCIAS CLÍNICAS \_\_\_\_\_

Está demonstrado que a rinite alérgica não trata a dificuldade o controle da asma<sup>38,39</sup>, contribuindo para o aumento nas exacerbações e no consumo de medicamentos utilizados na asma.<sup>40</sup>

Sazonov Kocevar *et al.*<sup>40</sup> acompanharam 2.961 crianças com passado de internações por asma e verificaram que o risco de readmissões entre os asmáticos com rinite alérgica foi 1,72 vez mais elevado do que nos não-asmáticos e a rinite alérgica foi preditiva de maior número de dias de internação/ano entre asmáticos. Por outro lado, o tratamento da rinite alérgica proporciona melhora da asma, conforme relatado em estudos que observaram redução das taxas de hospitalização ou de visitas a serviços de emergência em pacientes com asma e rinite alérgica que receberam corticoide intranasal.<sup>41,42</sup> Durham *et al.*<sup>43</sup> avaliaram 21 crianças com asma e rinite e informaram que o corticoide intranasal reduziu a hiperresponsividade brônquica e tem efeito sinérgico com o corticoide inalado no controle da asma.

Esse volume de evidências resultou na iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA)*, publicada em 2001<sup>5</sup> e atualizada em 2008<sup>1</sup>. O ARIA destaca as abordagens simultâneas e integradas das vias aéreas, baseadas em evidências<sup>1</sup>. Segundo o Prof. Jean Bousquet<sup>5</sup>, coordenador do ARIA, “nos pacientes com asma e rinite alérgica, a administração dos medicamentos deve ser nasal e brônquica”. E alertou que “[...] os problemas da administração dual são a adição de efeitos adversos e a redução da adesão ao tratamento [...]”.

Já há algum tempo é consensual a importância da busca por tratamentos que contemplem de forma integrada a comorbidade. A linha de pesquisa acerca do tratamento unificado da rinite alérgica e asma via inalação nasal do corticoide por máscara facial do Grupo de Pneumologia Pediátrica da Faculdade de Medicina da UFMG vem ao encontro das recomen-

dações do ARIA.<sup>44,45</sup> Os resultados dos estudos realizados realçam a efetividade e redução do custo do tratamento e abrem a perspectiva de redução de efeitos adversos da corticoterapia e aumento da adesão, uma vez que o tratamento torna-se mais simples.

## CONCLUSÕES

Rinite alérgica e asma são condições de elevada prevalência e vários estudos com enfoque epidemiológico, clínico, experimental reforçam a hipótese de que se constituem em uma única doença, considerando-se as estreitas inter-relações das vias aéreas superiores e inferiores.

Na prática diária, é fundamental que os profissionais de saúde estejam atentos para a comorbidade e que, sempre que possível, proponham tratamento adequado em termos de eficácia e segurança.

## REFERÊNCIAS

- Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update (in collaboration with the World Health Organization, GA2LEN\* and AllerGen\*\*\*) *Allergy*. 2008; 63 (suppl 86):8-160.
- Grossman J. One airway, one disease. *Chest*. 1997; 111:11S-16S.
- Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:1171-83.
- Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106(5 Suppl):S201-5.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. ARIA Workshop Report. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 108(5s):147-234
- 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.
- Gurkan F, Davutoglu M, Bilici M, Dagli A, Haspolat K. Asthmatic children and risk factors at a province in the southeast of Turkey. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2002; 30:25-9.
- Sichletidis L, Chloros D, Tsiotsios I *et al*. The prevalence of allergic asthma and rhinitis in children of Polichni, Thessaloniki. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2004; 32: 59-63.
- Cruz AA. The "united airways" require an holistic approach to management. *Allergy*. 2005; 60:871-4
- Andrade CR, Ibiapina CC, Alvim CG, Fontes MJ, Lasmar LMLBF, Camargos PAM. Asthma and allergic rhinitis co-morbidity: a cross sectional questionnaire study on adolescents aged 13-14 years. *Primary Care Resp J*. 2008; 17:222-5.
- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005; 16(2):121-5.
- Kapsali T, Horowitz E, Togias A. Rhinitis is a ubiquitous in allergic asthmatics. *J Allergy Clin Immunol*. 1997; 99:S138.
- Masuda S, Fujisawa T, Katsumata H, Astuta J, Igushi K, Kamiya H. Nasal symptoms in children with bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:S138.
- Kulig M, Klettke U, Wahn V, Forster J, Bauer CP, Wahn U. Development of seasonal allergic rhinitis during the first 7 years of life. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106:832-9.
- Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Tausig LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics*. 1994; 94:895-901.
- Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Leger D, Rugina M, Pribil C, *et al*. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:728-32.
- Baroody F, Canning B. Comparative anatomy of the nasal and tracheal/ bronchial airways. In: Corren J, Togias A, Bousquet J, Lenfant C, editors. *Upper and lower respiratory disease lung biology in health and disease*, New York: Marcel Dekker; 2004. p.1-53.
- Simons FE. Allergic rhinobronchitis: the asthma-allergic rhinitis link. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104:534-40.
- Kay AB. T-cells in allergy and anergy. *Allergy*. 1999; 54(Suppl. 56):29-30.
- McLane ML, Nelson JA, Lenner KA, Hejal R, Kotaru C, Skowronski M, Coreno A, Lane E, McFadden ER Jr. Integrated response of the upper and lower respiratory tract of asthmatic subjects to frigid air. *J Appl Physiol*. 2000; 88:1043-50.
- Hanes LS, Issa E, Proud D, Togias A. Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone. *Clin Exp Allergy*. 2006; 36:26-31.
- Undem BJ, Kajejar R, Hunter DD, Myers AC. Neural integration and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 106:S213-20.
- Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N, Koulouris NG, Kosmas E, Fragakis S, *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*. 2000; 30:663-9
- Humbert M, Menz G, Ying S, Corrigan CJ, Robinson DS, Durham SR, *et al*. The immunopathology of extrinsic (atopic) and intrinsic (non-atopic) asthma: more similarities than differences. *Immunol Today* 1999; 20(11): 528-33
- Kay AB. Allergy and allergic diseases. Second of two parts. *N Engl J Med*. 2001; 344:109-13.
- Lopuhaä CE, Koopmans JG, Jansen HM, van der Zee JS. Similar levels of nitric oxide in exhaled air in non-asthmatic rhinitis and asthma after bronchial allergen challenge. *Allergy*. 2003; 58:300-5.
- Braunstahl GJ, Kleinjan A, Overbeek SE, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:2051-7.
- Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion mol-

- ecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 107:469-76.
29. Magalhães Simões S, Santos MA, Oliveira MS, Fontes ES, Fernezlian S, Garippo L. Inflammatory cell mapping of the respiratory tract in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2005; 35:602-11.
  30. Chanez P, Vignola AM, Vic P, Guddo F, Bonsignore G, Godard P, *et al.* Comparison between nasal and bronchial inflammation in asthmatic and control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 159:588-95.
  31. Ramsdale EH, Morris MM, Roberts RS, Hargreave FE. Asymptomatic bronchial hyperresponsiveness in rhinitis. *J Allergy Clin Immunol.* 1985; 75:573-7.
  32. Ciprandi G, Cirillo I, Pistorio A. Impact of allergic rhinitis on asthma: effects on spirometric parameters. *Allergy* 2008; 63:255-60.
  33. Chatkin JM, Djupesland P, Qian W, Haight J, Zamel N. Óxido nítrico exalado no diagnóstico e acompanhamento das doenças respiratórias. *J Pneumol.* 2000; 26:36-43.
  34. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171:912-30.
  35. Djupesland PG, Chatkin JM, Qian W, Haight JS. Nitric oxide in the nasal airway: a new dimension in otorhinolaryngology. *Am J Otolaryngol.* 2001; 22:19-32.
  36. Marcucci F, Passalacqua G, Canonica GW, Frati F, Salvatori S, Dicara G *et al.* Lower airway inflammation before and after house dust mite nasal challenge: an age and allergen exposure-related phenomenon. *Respir Med.* 2007; 101:1600-8.
  37. Inman MD. Bone marrow events in animal models of allergic inflammation and hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol.* 2000; 106(5 Suppl):S235-41.
  38. Corren J. The rhinitis-asthma link revisited. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2005; 94:311-2.
  39. Lozano P, Fischman P, Vonkorff M, Hecht J. Health care utilization and cost among children with asthma who were enrolled in health maintenance organization. *Pediatrics.* 1997; 99:757-64.
  40. Sazonov Kocovar V, Thomas III J, Jonsson L *et al.* Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Allergy* 2005; 60:338-42.
  41. 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(1):57-62.
  42. 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(3):415-9.
  43. Durham SR. Effect of intranasal corticosteroid treatment on asthma in children and adults. *Allergy* 1999; 54 (Suppl. 57):124-31.
  44. Camargos PA, Rodrigues ME, Lasmar LM. Simultaneous treatment of asthma and allergic rhinitis. *Pediatr Pulmonol.* 2004; 38:186-92.
  45. Camargos PAM, Ibiapina CC, Lasmar LMBF, Cruz AA. Obtaining concomitant control of allergic rhinitis and asthma with a nasally inhaled corticosteroid. *Allergy* 2007; 62:310-6.