

ARTIGO DE REVISÃO

Doença da via aérea única Disease of the single airway

Eliana Toledo

Professora Assistente do Departamento de Pediatria e Cirurgia Pediátrica, responsável pelo Serviço de Alergia e Imunologia Clínica FAMERP

Resumo **Objetivo:** Rinite alérgica, rinosinusite e asma são doenças alérgicas que frequentemente coexistem no mesmo paciente. Compartilham as mesmas características anatômicas, fisiológicas e imunopatológicas. Apresentam também fatores precipitantes e terapêutica semelhantes. Este artigo revisa as atuais evidências que apontam essas entidades clínicas como partes de uma síndrome inflamatória única, a doença da via aérea única. **Métodos:** Foi realizada uma análise crítica e objetiva da literatura médica por pesquisa através da MEDLINE dos estudos mais relevantes sobre a interrelação entre rinite-rinosinusite-asma alérgicas publicadas desde 1994. **Resultados:** A asma está presente em mais da metade dos pacientes com rinite alérgica. Foi observado que pacientes com rinite alérgica e sem asma apresentam hiperresponsividade brônquica que piora quando tais pacientes são submetidos a desencadeamento nasal específico. Por outro lado, o desencadeamento brônquico seletivo induz sintomas nasais. As prováveis causas para essa interligação incluem drenagem pós nasal para os brônquios, a presença de um reflexo nasobrônquico, a inalação de ar seco e frio secundária à obstrução nasal e absorção sistêmica de mediadores liberados no nariz. Existe ainda uma ligação entre asma e rinosinusite. O tratamento das doenças das vias aéreas superiores melhora o controle da asma. **Conclusões:** Evidências atuais sugerem que doenças alérgicas como rinite, rinosinusite e asma fazem parte de uma síndrome inflamatória sistêmica. A interrelação entre vias aéreas superiores e inferiores é bidirecional e sistêmica. Pacientes com rinite alérgica têm maior risco de desenvolverem asma e formam um grupo cuja intervenção precoce poderia interromper a marcha alérgica.

Palavras-chave Asma, Rinite, Rinosinusite, Inflamação.

Abstract **Objective:** Allergic rhinitis, sinusitis and asthma are common diseases, coexisting frequently in the same patient. They have similar anatomic, physiologic and immunopathologic features with the same immune inflammatory triggers as well as treatments. This paper reviews the update findings which point out these clinical entities suggesting them as a single inflammatory syndrome; that is, the disease of the single airway. **Data Source:** The most significant studies on the interrelation of rhinitis, sinusitis and asthma since 1994 was undertaken by means of a MEDLINE survey. **Results:** More than a half of the population with allergic trinites may present asthma. It has long been observed that patients with allergic rhinitis with no diagnosis of asthma have increased airway responsiveness. When they undergo nasal allergen challenge, lower airway hyperresponsiveness may increase. Triggering factors which may influence bronchial hyperresponsiveness in patients with allergic rhinitis are: postnasal drainage into the bronchi, the presence of a nasobronchial reflex, nasal obstruction leading to inhaling dry air and systemic absorption of inflammatory mediators released in the nose. There is also a linkage between asthma and sinusitis. The treatment of the upper airways may improve lower airway symptoms. **Conclusions:** Current evidences suggest that diseases such as allergic rhinitis, rhinosinusitis and asthma are part of a greater systemic inflammatory syndrome. The interrelation between the upper and lower airways is bidirectional and systemic. Patients with allergic rhinitis are at a greater risk to develop asthma. An early intervention in this group of patients could interrupt the allergic march.

Keywords Asthma; Rhinitis; Sinusitis; Inflammation.

Apesar dos recentes avanços no conhecimento da fisiopatogenia e do tratamento das doenças alérgicas, sua prevalência mundial vem aumentando nos últimos anos (1). Esta crescente prevalência tem levado a comunidade científica a considerar a asma e a rinite alérgica como uma “epidemia global”, um problema de saúde pública.

A asma, a rinite e a rinosinusite alérgicas são doenças que freqüentemente coexistem num mesmo paciente. Há alguns anos, de acordo com recomendações de consenso, o termo sinusite vem sendo substituído por rinosinusite devido às inúmeras relações anatômicas, histológicas e fisiopatológicas entre o nariz e os seios paranasais (2). É cada vez maior o número de evidências que apontam para o fato de que asma, rinite e rinosinusite representariam partes de uma só síndrome inflamatória, a Doença da Via Aérea Única (3). Várias terminologias tem sido sugeridas como: Síndrome da Asma e Rinite Alérgica Combinadas (termo proposto pela Organização de Saúde – OMS), Síndrome da Alergia Respiratória Crônica, Rinobronquite Alérgica e até mesmo Conjuntivosinofaringotobronquite !!

Impulsionados por estes dois novos dados: a crescente prevalência das doenças alérgicas e a freqüente associação entre elas, a OMS juntamente com 53 sociedades de especialistas liderados pelo Prof. Jean Bousquet na Europa, lançaram em dezembro de 1999 o programa ARIA (Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma) (4). Diferentemente dos consensos anteriores onde as recomendações eram feitas a partir de opiniões de especialistas, no programa ARIA as diretrizes são fincadas em Medicina Baseada em Evidências. Um dos principais objetivos do ARIA foi ressaltar a importância que a rinite alérgica tem sobre a asma, um fato que já era óbvio, mas agora confirmado por estudos controlados.

A inter-relação entre vias aéreas superiores e a asma, tem sido demonstrada por vários estudos epidemiológicos que observaram os seguintes fenômenos:

- Freqüente coexistência entre rinite/rinosinusite e asma.
- Rinite é um fator de risco para asma.
- Relação de gravidade entre estas doenças.
- Presença de hiperresponsividade brônquica (HRB) em pacientes com rinite alérgica.
- Existência de mecanismos fisiopatogênicos comuns entre rinite/ rinosinusite e asma.
- Associação entre infecções virais de vias aéreas superiores e asma.
- Melhor controle da asma com o tratamento das patologias das vias aéreas superiores.

Freqüente coexistência entre rinite/rinosinusite e asma

Estudos epidemiológicos transversais demonstram que a presença de uma destas doenças aumenta a prevalência da outra.

A prevalência da rinite alérgica na população geral é em média 19% (5) e sobe para 70 a 80% nos pacientes asmáticos (6).

Da mesma forma, a asma é mais freqüente em pacientes com rinite alérgica (40%) (6) do que na população geral (13%) (5).

O diagnóstico de rinosinusite feito através de endoscopia nasal é em torno de 15% na população geral (7), está entre 20 e 70% dos pacientes com asma (8) e 90% dos pacientes com asma induzida pelo ácido acetil salicílico (9).

Rinite é fator de risco para asma

Estudos longitudinais de coorte demonstram que a rinite precede a asma e é um importante fator de risco para desenvolvi-

mento desta doença, mesmo nos pacientes não atópicos (10). Settipane et al. acompanharam por vinte e três anos dois grupos distintos de indivíduos: com e sem rinite. Eles observaram que o grupo de pacientes com rinite alérgica teve um risco três vezes maior de desenvolver asma quando comparado com o grupo controle (11). O fato da rinite preceder a asma é nítido na marcha atópica. Este termo refere-se à história natural das doenças atópicas que, salvo exceções individuais, manifestam-se numa seqüência típica: iniciam-se na infância com dermatite atópica e alergia alimentar, entram em remissão, posteriormente evoluem para rinite em 50% dos casos e destes mais de 40% progredem para asma (12).

Da mesma forma, na asma induzida pela aspirina, a rinite também precede a asma. A síndrome inicia-se em torno dos trinta anos com rinite com obstrução grave, anosmia, evolui para rinosinusite de repetição e posteriormente rinosinusite crônica. Cerca de um a cinco anos após, o paciente já manifesta asma de evolução desfavorável, intolerância à aspirina com urticária e angioedema e polipose sinusal. (9).

Rinite e rinosinusite agravam a asma

Um outro dado que aparece em estudos epidemiológicos é uma relação de gravidade entre rinite/rinosinusite e asma. Neste estudo, realizado no Reino Unido, avaliando a quantidade de medicamento utilizado para controle da asma, observou-se que a concomitância de rinite e asma resultou em maior consumo de medicamentos para asma quando comparado com pacientes com rinite isolada, mostrando que a presença de rinite induz uma pior evolução da asma (13).

Existe há algum tempo, evidências da relação entre rinosinusite e asma grave. Bresciani et al. avaliando se a presença de rinosinusite era maior na asma grave do que na asma leve, observaram alta prevalência de rinosinusite nos dois grupos, reforçando as evidências de freqüente comorbidade entre estas doenças. Entretanto, comparando os escores de sintomas da rinosinusite e das alterações na tomografia computadorizada de seios da face nestes dois grupos de pacientes, os autores puderam concluir que na asma grave houve maior escores de sintomas e de alterações tomográficas da rinosinusite que na asma leve, confirmando a relação de gravidade entre rinosinusite e asma (14).

Associação entre infecção viral de vias aéreas superiores e crises de asma

A inflamação persistente mínima é uma inflamação crônica da mucosa nasal que ocorre na rinite alérgica, mesmo nos pacientes assintomáticos. Isto acontece pela exposição contínua à baixas concentrações de aeroalérgenos incapaz de desencadear sintomas, mas sim de induzir infiltrado inflamatório eosinofílico e expressão de moléculas de adesão como a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) (15). A ICAM-1, por sua vez, é o principal receptor para rinovírus humano nas vias aéreas (16).

As infecções por rinovírus são causa freqüente de infecção do trato respiratório superior em crianças e adultos, podendo exacerbar asma (17). O mecanismo potencial de piora da asma pelos vírus respiratórios é o aumento da inflamação das vias aéreas já existente e conseqüentemente da hiperresponsividade brônquica (18).

Mecanismos imunopatogênicos comuns entre rinite/rinosinusite e asma

Histologicamente o trato respiratório superior está ligado o

inferior pelo mesmo epitélio respiratório pseudoestratificado, colunar ciliado. Esta similaridade também é observada nos mecanismos imunopatogênicos da rinite e da asma. Ambas doenças têm predisposição genética, apresentam os mesmos desencadeantes específicos e inespecíficos e a mesma resposta alérgica envolvendo anticorpos da classe IgE e células efetoras como basófilos, mastócitos, eosinófilos e linfócitos TH2. Mediadores químicos como histamina, leucotrienos cisteínicos, triptase, prostaglandinas, fator ativador de plaquetas (PAF) e neurotransmissores também são comuns ao trato respiratório superior e inferior (19, 20). Na rinite quanto na asma há maior expressão de citocinas da linhagem TH2, como interleucina-2 (IL2), IL3, IL4, IL5, IL13 e GM-CSF, quimiocinas como RANTES e eotaxina e moléculas de adesão como ICAM-1, VCAM e E-selectinas (19, 20).

Em contraste, algumas diferenças são marcantes. Nas vias aéreas superiores há importante vascularização da submucosa, com expressão dos sinusóides venosos e hiperplasia glandular responsáveis pela obstrução nasal e rinorréia observadas na rinite. No trato respiratório inferior, a musculatura lisa envolve os brônquios, promovendo o broncoespasmo da asma (21).

A rinossinusite crônica também compartilha com a asma os mesmos mecanismos imunopatogênicos sugerindo uma só patologia. Foi demonstrado a presença de mediadores pró-inflamatórios como leucotrienos, prostaglandina D2 e histamina no lavado de seios da face de pacientes com rinossinusite alérgica em concentrações semelhantes àquelas obtidas após provocação com alérgeno em pacientes com rinite alérgica, sugerindo que houve degranulação mastocitária (22). Níveis elevados de citocinas tipo TH2 (GM-CSF, IL3, IL4, IL5, IL13) foram detectados em pacientes com rinossinusite alérgica crônica em comparação com rinossinusite não alérgica onde foram encontradas citocinas tipo TH1 (19, 23, 24). Um infiltrado inflamatório marcadamente eosinofílico semelhante ao da asma é encontrado na rinossinusite alérgica crônica (25, 26).

O tratamento das vias aéreas superiores melhora o controle da asma

A conexão entre vias aéreas superiores e asma também é confirmada em termos de resposta à terapia. Se considerarmos o conceito de alergia como doença sistêmica é razoável esperar que o tratamento efetivo da rinite levará a um melhor controle da asma.

Watson et al. demonstraram num estudo duplo cego placebo cruzado, que o corticosteróide intranasal em crianças com rinite e asma coexistente resultou em diminuição da HRB e escores de sintomas pulmonares (27). É provável que o controle da asma tenha ocorrido inicialmente, por uma modulação da inflamação da mucosa nasal e posteriormente, das vias aéreas como um todo, uma vez que os autores ainda demonstraram que não houve depósito no brônquio do corticosteróide nasal marcado com material radiopaco. Num outro estudo, Greiff et al. investigaram o efeito da budesonida aplicada nos pulmões por via inalatória, (tomando-se o cuidado de não haver depósito nas narinas) em pacientes com rinite alérgica sem asma, sendo monitorizados o número de eosinófilos no sangue e na mucosa nasal, níveis de proteína catiônica eosinofílica (ECP) e HRB. O corticosteróide aplicado nos pulmões preveniu o aumento de eosinófilos sanguíneos, nasal e níveis de ECP no lavado nasal (28). É possível que a ação nasal do corticosteróide aplicado nos pulmões seja devido à modulação sistêmica de citocinas e quimiocinas que agem em células inflamatórias como eosinófilos.

Embora o controle da rinite alérgica seja um pré requisito para uma evolução favorável da asma, ainda permanece sem resposta a questão se o tratamento precoce da rinite pode prevenir a progressão da asma.

A imunoterapia específica com extratos de boa qualidade é um tratamento bastante eficaz para doenças alérgicas (29). Estudos bem controlados têm demonstrado que quando usada profilaticamente para indivíduos susceptíveis, a imunoterapia pode ser mais eficaz na prevenção do desenvolvimento de asma do que na reversão do seu curso (30). Outros estudos indicam que a imunoterapia precoce na rinite alérgica impede o desenvolvimento da asma (31, 32). A importante evidência de que a imunoterapia alérgica específica pode prevenir o desenvolvimento da asma necessita ser confirmado por outros estudos controlados.

Em pacientes com rinite e asma intermitente associada, os antihistamínicos de segunda geração não somente melhoram sintomas nasais mas também os sintomas pulmonares e a espirometria (33, 34). Em crianças, o estudo ETAC (Early Treatment of Atopic Child) mostrou que o uso contínuo de antihistamínico na dermatite atópica diminuiu o número de crises de asma bem como o risco de desenvolver asma (35).

Antagonistas de leucotrienos inicialmente introduzidos para tratamento da asma são hoje utilizados com eficácia na abordagem terapêutica da rinite alérgica (36, 37)

Da mesma forma que na rinite, o tratamento clínico e/ou cirúrgico da rinossinusite alérgica proporciona um melhor controle da asma coexistente pela maior tolerância ao teste de provocação com metacolina, indicando uma diminuição da hiperreatividade brônquica (38, 39).

Embora haja evidências cada vez maiores de que rinite e rinossinusite alérgicas influenciem a evolução clínica da asma, os mecanismos envolvidos nesta interação ainda não são inteiramente entendidos. Os mecanismos propostos incluem: reflexo nasobrônquico, perda da função nasal, aspiração para vias aéreas inferiores de secreções de vias aéreas superiores e disseminação da inflamação sistemicamente.

Há mais de trinta anos se postula a existência de um mecanismo, no qual a estimulação nasal ou sinusal induziria broncoespasmo através de um arco reflexo, mediado pelo nervo vago (40). Estudos demonstram que a aplicação tópica de estímulo frio (41), sílica (42) e mesmo de alérgenos (43) na mucosa nasal, leva ao broncoespasmo. Esta resposta não ocorre se o estímulo for aplicado na cavidade oral. A aplicação de anestésico local no nariz ou de anticolinérgico nos pulmões também inibem tal resposta, demonstrando uma comunicação neurosensorial entre nariz e pulmões.

Um outro mecanismo que se propõe a explicar a inter-relação entre as vias aéreas superiores e inferiores é o da perda da função nasal. A mucosa nasal, com sua rica vascularização, aquece e umidifica o ar que chega aos pulmões. O turbilhonamento do ar, juntamente com as vibrações e o aparato mucociliar filtram partículas maiores que 5µm. A obstrução nasal decorrente do edema tecidual e da presença de secreções na rinite alérgica pode causar desvio do padrão normal de respiração nasal para respiração bucal. Esta por sua vez, agrava o broncoespasmo induzido por exercício (44). Similarmente, tem sido especulado que a obstrução nasal da rinite alérgica promoveria maior exposição das vias aéreas inferiores aos alérgenos, resultando em inflamação e aumento da hiperreatividade brônquica em indivíduos sensibilizados.

A teoria da aspiração de secreções para as vias aéreas inferiores postula que secreções nasais ou sinusais seriam drenadas

para os brônquios juntamente com mediadores químicos e citocinas, levando ao broncoespasmo. Embora seja facilmente demonstrado em modelos animais (45), este mecanismo não ocorreu no único e relevante estudo realizado em seres humanos. Bardin et al. injetaram material radiopaco nos seios maxilares de pacientes com rinosinusite aguda e asma, e não detectaram qualquer radioatividade em vias aéreas inferiores (46).

Atualmente, o mecanismo mais aceito para o conceito integrado das vias aéreas é o da alergia como doença sistêmica. A inflamação alérgica gerada no sítio original ativa resposta sistêmica através da produção de células inflamatórias que irão infiltrar-se em outros tecidos à distância. Há consideráveis evidências em modelos animais e em seres humanos que a medula óssea tem participação central nesta resposta sistêmica (47). Citocinas hematopoiéticas como IL5 e GM-CSF, produzidas no sítio original da reação alérgica, induzem na medula óssea, a produção de células inflamatórias como eosinófilos, mastócitos e linfócitos T. Estas células ganham a circulação e daí migram para outros tecidos, dependendo da presença de fatores quimiotáticos e da expressão de moléculas de adesão. Esta teoria tem recebido suporte de recentes estudos que avaliam a habilidade de um órgão que foi submetido a um alérgeno induzir uma resposta alérgica e inflamatória noutro sítio, à distância. Num destes estudos, Braunstahl et al. demonstraram que a provocação nasal seletiva com pólen em pacientes com rinite alérgica, sem asma, induziu aumento do número de eosinófilos não só no nariz, mas também no sangue e pulmões. Esta eosinofilia coincidiu com a maior expressão de moléculas de adesão como ICAM-1, VCAM-1 e E-selectinas no tecido bronquico e nasal (48). Não surpreendentemente, este fenômeno não é unidirecional. Os

mesmos autores, encontraram que a provocação endobrônquica seletiva com alérgeno em pacientes com rinite, sem asma, induziu não somente inflamação eosinofílica nos pulmões mas também na mucosa nasal (49). Estes estudos enfatizam a noção de que a resposta inflamatória alérgica é sistêmica e bidirecional. Pacientes asmáticos, com ou sem rinite, apresentam infiltração de eosinófilos na mucosa nasal quando comparados com controles (50). Este fato demonstra que células inflamatórias estão presentes nas vias aéreas de pacientes alérgicos de forma constante, mesmo na ausência de sintomas. Esta inflamação generalizada pode ser consequência da propagação sistêmica da resposta alérgica, que por um lado potencializaria a reação original e por outro, seria responsável por reações à distância e produção de alergias em outros órgãos.

Conclusão

Mediante todas estas evidências, é razoável propor que asma, rinite e rinosinusite façam parte de uma só síndrome que abrange vias aéreas superiores e inferiores, cuja característica constante e presente em qualquer uma destas condições, independente de sinais ou sintomas é a inflamação. Entretanto, muitas questões ainda deverão ser respondidas. Uma delas tem especial importância na prevenção da doença alérgica: se rinite alérgica é fator de risco para asma, o seu tratamento precoce retarda ou mesmo previne o desenvolvimento da asma ou da rinosinusite?

O conhecimento da marcha alérgica e de seus determinantes que podem ser modificáveis é um desafio para o capítulo da prevenção primária da alergia.

Referências bibliográficas

- Zetterstrom O. The increased prevalence of allergic airway disease. *Allergy* 1988;43:107.
- Clement PAR, Bluestone C, Gordts F. Management of rhinosinusitis in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1998;124:31-4.
- Passalacqua G, Ciprandi G, Pasquali M, Guerra L, Canonica GW. Un update on the asthma-rhinitis link. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:177-83.
- Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N, ARIA Workshop Group, World Health Organization. Allergic Rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(5suppl):147-334.
- Solé D, Yamada F, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11(2):123-8.
- Wright AL, Holberg CJ, Martinez FD, Halonen M, Morgan W, Taussing LM. Epidemiology of physician-diagnosed allergic rhinitis in childhood. *Pediatrics* 1994;94:895-901.
- Ray NF, Baraniuk JN, Thamer M. Healthcare expenditures for sinusitis in 1996: contributions of asthma, rhinitis and other airways disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:408-14.
- Tosca MA, Riccio AM, Marseglia GL. Nasal endoscopy on asthmatic children: assesment of rhinosinusitis and adenoiditis incidence, correlations with cytology and microbiology. *Clin Esp Allergy* 2001;31:609-15.
- Szczeklik A, Stevenson DD. Aspirin-induced asthma: advances in pathogenesis, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111(5):913-21.
- Laynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: na independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
- Settipane RJ, Hays GW, Settipane GA. Long-term risk factors for developing asthma and allergic rhinitis: a 23-year follow-up study of college study. *Allergy Asthma Proc* 1994;15:211-25.
- Bergmann RL, Bergmann KE, Lau-Schadendorf S, Wahn U. Atopic diseases in infancy. The German Multicenter Atopy Study (MAS-90). *Pediatr Allergy Immunol* 1994;5(1suppl):19-25.
- Halpern M, Richner R, Togias A. Allergic rhinitis may increase asthma costs. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:A860.
- Bresciani M, Roches A. Rhinosinusitis in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:73-80.
- Ciprandi G, Buscaglia S, Pesce GP, Pronzato C, Ricca V, Parmiani S et al. Minimal persistent inflammation is present at mucosal level in asymptomatic rhinitic patients with allergy due to mites. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:971-9.
- Matsuzaki Z, Okamoto Y, Sarashima N, Ito E, Togawa K, Saito I.

- Induction of intercellular adhesion molecule-1 in human nasal epithelial cells during respiratory syncytial virus infection. *Immunology* 1996;88:565-8.
17. Gern JE, Busse WW. The role of viral infections in the natural history of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:201-212.
 18. Lemanske R Jr, Dick EC, Swenson CA, Vritis RF, Busse WW. Rhinovirus upper respiratory infection increases airway hyperreactivity and late asthmatic reactions. *J Clin Invest* 1989;83:1-10.
 19. Christodopoulos P, Cameron L, Durhan S, Hamid Q. Molecular pathology of allergic disease. II. Upper airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:211-23.
 20. Hamid Q, Minshall E. Molecular pathology of allergic disease. I. Lower airway disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:20-36.
 21. Paulsen DF. Respiratory system. In: Paulsen DF, editor. *Basic histology*. 2nd ed. Engewood Cliffs: Prentice Hall; 1993. p.246-54.
 22. Georgitis JW, Mattheus BL, Stone B. Chronic sinusitis: Characterization of cellular influx and inflammatory mediators in sinus lavage fluid. *Int Arch Allergy Immunol* 1995;106:416-21.
 23. Hamilos DL, Leung DY, Wood R. Chronic hyperplastic sinusitis: association of tissue eosinophilia with mRNA expression of Granulocyte-macrophage colony stimulating factor and interleukin-3. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:39-48.
 24. Hamilos DL, Leung DY, Wood R. Evidence for distinct cytokine expression in allergic versus non allergic chronic sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1995;96:537-44.
 25. Harlin SL, Ansel DG, Lane SR. A clinical and pathologic study of chronic sinusitis: the role of the eosinophil. *J Allergy Clin Immunol* 1988;81:867-75.
 26. Baroody FM, Hughes CA, McDowel P. Eosinophilia in chronic childhood sinusitis. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1995;121:1396-1402.
 27. Watson WT, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1993;91:97-101.
 28. Greiff L, Andersson M, Svensson C. Effects of orally inhaled budesonide in seasonal allergic rhinitis. *Eur Respir J* 1998;11:1268-73.
 29. Malling H. Position paper: immunotherapy. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI).
 30. Valovirta E. Capacity of specific immunotherapy in prevention of allergic asthma in children: the Preventive Allergy Treatment Study (PAT). *J Invest Allergol Clin Immunol* 1997;7:369-70.
 31. Jacobsen L, Nuchel PB, Wihl JA. Immunotherapy with partially purified and standardized tree pollen extracts. IV. Results from long-term (6-year) follow-up. *Allergy* 1997;52:914-20.
 32. Demoly P, Bousquet J, Michel FB. Immunotherapy in allergic rhinitis: a prevention for asthma? *Curr Probl Dermatol* 1999;28:119-23.
 33. Simons FER. Is antihistamines (H1-receptor antagonist) therapy useful in clinical asthma? *Clin Exp Allergy* 1999;29(suppl.3):98-104.
 34. Grant JA, Nicodemus CF, Findlay SR. Cetirizine in patients with seasonal rhinitis and concomitant asthma: prospective randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:923-32.
 35. ETAC®-Study Group. Allergic factors associated with the development of asthma and the influence of cetirizine in double-blind randomized, placebo-controlled trial: First results of ETAC®. *Ped Allergy Immunol* 1998;9:116-24.
 36. Meltzer EO. Role for cysteinyl leukotriene receptor antagonist therapy in asthma and their potential role in allergic rhinitis based on the concept of "one linked airway disease". *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;84:176-87.
 37. Nayak AS, Phillip G, Lu S, Reiss TF, Montelukast Fall Rhinitis Investigator Group. Efficacy and tolerability of montelukast alone or in combination with loratadine in seasonal allergic rhinitis: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial performed in the fall. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002;88:592-600.
 38. Oliveira CAA, Solé D, Naspitz CK, Rachelefsky GS. Improvement of bronchial hyperresponsiveness in asthmatic children treated for concomitant sinusitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997;79:70-4.
 39. Businco L, Fiore L, Frediani T, Artudo A, DiFacio A, Bellioni P. Clinical and therapeutic aspects of sinusitis in children with bronchial asthma. *Int Pediatr Otorhinolaryngol* 1981;3:287-94.
 40. Kaufman J, Chen J, Wright GW. The effect of trigeminal resection on reflex bronchoconstriction after nasal and nasopharyngeal irritation in man. *Am Rev Respir Dis* 1970;101:768-9.
 41. Koskela H, Tukianen H. Facial cooling, but not nasal breathing of cold air induces bronchoconstriction: a study in asthmatic and healthy subjects. *Eur Respir J* 1995;8:2088-93.
 42. Kaufman J, Wright WG. The effect of nasal and nasopharyngeal on airway resistance in man. *Am Rev Respir Dis* 1969;100:626-30.
 43. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol* 1992;89:611-8.
 44. Shturman-Ellstein R, Zeballos RJ, Buckley JM, Souhada JF. The beneficial effect of nasal breathing on exercise-induced bronchoconstriction. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:65-73.
 45. Brugman SM, Larsen GL, Henson PM, Honor J, Irvin CG. Increased lower airways responsiveness associated with sinusitis in a rabbit model. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:314-20.
 46. Bardin P, VanHerden B, Joubert J. Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis. *J Allergy Clin Immunol* 1990;86:82-8.
 47. Denburg JA. The bone marrow and airway inflammation evidence for allergy as a systemic disease. *Clin Exp All Rev* 2003;3:23-7.
 48. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Nasal allergen provocation induces adhesion molecule expression and tissue eosinophilia in upper and lower airways. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:469-76.
 49. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Prins JB, Hoogsteden HC, Fokkens WJ. Segmental bronchial provocation induces nasal inflammation in allergic rhinitis subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:2051-7.
 50. Gaga M, Lambrou P, Papageorgiou N. 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.

Correspondência

Eliana Toledo

Rua Benjamin Constant, 3705/22

CEP 15015 600 São José do Rio Preto – SP

Telefone: 17 2334180

e-mail: elianact@terra.com.br
