

RITA DE CÁSSIA COELHO MORAES DE BRITO

***Associação Rinite Alérgica/Asma:
Prevalência e impacto na gravidade da
Síndrome Alérgica Respiratória
Crônica.***



Recife
2007

RITA DE CÁSSIA COELHO MORAES DE BRITO

Agradecimentos

A Deus, autor da Vida e da Esperança...

Aos meus pais, pela paciência, incentivo, confiança e principalmente amor e dedicação...

À minha orientadora, professora Gisélia, por ter aceitado o desafio de se aprofundar no mundo dos pulmões e nariz, o fazendo com capacidade técnica, simplicidade e maestria de executar o papel da “maiêutica” me guiando no fazer e desfazer os narizes de cera, com paciência e sugestões de crescimento que sempre me serão úteis no campo da ciência e da vida. Muito obrigada...

Aos colegas do mestrado: Antonio Carlos, André, Cacau, Eduardo, Eduarda, Edna, Chris, Paula, Dircia, Anne, Márcia, Carla, Marcela, por termos junto revividos o prazer de ser aluno,...
Às amigas de bioestatística Tereza e Matilde, pelas horas dedicadas aos cálculos matemáticos..
À Eugênia e Marília pela ajuda preciosa com o Epi-info

Às minhas grandes amigas e companheira, do ambulatório de Pediatria do IMIP Suely, Roseane, Verônica Batista, Márcia Campinas, Noélia, Nádia e Marli. E às da enfermaria do Hospital da Restauração Délia, Daniele Rodrigues, Márcia Jaqueline, Rosane, Cristina, Adriana e Suzana Ferraz, por terem me apoiado nas ausências e sem a colaboração e presteza das quais esse projeto não teria se transformado em realidade..

Ao meu querido mestre Dr. Getúlio Trigueiro, a Murilo Brito amigo e companheiro de trabalho, Patrícia amiga de longas jornadas e Isabel, pela disponibilidade em ajudar.

Aos meus irmãos Mano, Cacá, Lela e Sil e a meus sobrinhos queridos que sempre acreditaram e incentivaram a realização desse meu sonho!

Às minhas filhas Cecília, Marina e Luíza, pela constante falta de tempo, compreensão das horas intermináveis diante do computador e paciência em mesmo tão pequenas terem sabido esperar sem reclamar

E a você Carlos, meu fiel amigo, companheiro e incentivador desde quando ocupávamos os bancos da Universidade. Apoio em todas as horas, ombro e colo nos momentos mais difíceis e a certeza de um longo caminho a ser trilhado juntos.

RITA DE CÁSSIA COELHO MORAES DE BRITO

**Associação asma/rinite alérgica:
prevalência e impacto na gravidade da
Síndrome Alérgica Respiratória Crônica**

Dissertação apresentada ao Colegiado do Curso de Mestrado em Saúde da Criança e do Adolescente do Departamento Materno Infantil do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do grau de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente.

Orientadora:
Profª Dra. Gisélia Alves Pontes da Silva

RECIFE
2007

Brito, Rita de Cássia Coelho Moraes

Associação rinite alérgica / asma: prevalência e impacto na gravidade da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica / Rita de Cássia Coelho Moraes Brito. – Recife: O Autor, 2007.

68 folhas : il., tab., gráf., quadros

Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Saúde da Criança e do Adolescente, 2007.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Rinite alérgica - Prevalência. 2. Asma - Prevalência. 3. Síndrome Alérgica Respiratória Crônica. I. Título.

616.248
616.202

CDU (2.ed.)
CDD (20.ed.)

UFPE
CCS2007-133



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

REITOR

Prof. Dr. José Amaro Henrique Lins

VICE-REITOR

Prof. Dr. Gilson Edmar Gonçalves e Silva

PRÓ-REITOR DE PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. José Tadeu Pinheiro

COORDENADORA DA COMISSÃO DE PÓS-GRADUAÇÃO DO CCS

Prof.^a Dr.^a Gisélia Alves Pontes da Silva

DEPARTAMENTO MATERNO INFANTIL
CHEFE

Prof. Dr. Sálvio Freire

CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

ÁREA DE CONCENTRAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

Prof.^a Dr.^a Marília de Carvalho Lima (*Coordenadora*)

Prof.^a Dr.^a Sônia Bechara Coutinho (*Vice-Coordenadora*)

Prof.^a Dr.^a Gisélia Alves Pontes da Silva

Prof.^a Dr.^a Emília Pessoa Perez

Prof. Dr. Pedro Israel de Cabral Lira

Prof. Dr. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof.^a Dr.^a Mônica Maria Osório de Cerqueira

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

Prof.^a Dr.^a Sílvia Wanick Sarinho

Prof.^a Dr.^a Maria Clara Albuquerque

Prof.^a Dr.^a Sophie Helena Eickmann

Prof.^a Dr.^a Ana Cláudia Vasconcelos Martins de Souza Lima

Prof. Dr. Alcides da Silva Diniz

Prof.^a Dr.^a Luciane Soares de Lima

Prof.^a Dr.^a Maria Gorete Lucena de Vasconcelos

Prof.^a Dr.^a Sílvia Regina Jamelli

Cristiana Maria Macedo de Brito (Representante Discente)

SECRETÁRIO

Paulo Sérgio Oliveira do Nascimento

Sumário

LISTA DE TABELAS, QUADROS E GRÁFICO.....	
RESUMO.....	08
1-APRESENTAÇÃO.....	10
Referências.....	13
2-ARTIGO DE REVISÃO.....	14
Rinite Alérgica e Asma: manifestações clínicas de uma mesma doença?	
Resumo.....	15

Abstract.....	16
Introdução.....	17
Evidências epidemiológicas do elo entre rinite e asma.....	19
É possível comparar prevalências entre diversos centros?.....	28
Rinite - Asma: expressões diferentes da mesma doença.....	31
Considerações finais.....	37
Referências.....	38
3-ARTIGO ORIGINAL.....	48
Prevalência da associação Rinite alérgica /Asma e o impacto na gravidade da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica em adolescentes na Cidade de Recife-PE	
Resumo.....	49
Abstract.....	50
Introdução.....	51
Métodos.....	53
Resultados.....	55
Discussão.....	57
Referências.....	62
4-CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	66

Lista de Tabelas, Gráfico e Quadro

Quadro 1 – Perguntas do questionário ISAAC utilizadas na composição do banco de dados	55
Gráfico 1 – Prevalência de Rinite alérgica/ asma, Rinite alérgica e asma em adolescentes escolares.....	56
Tabela 1 - Distribuição de prevalência da associação rinite alérgica /asma, asma e rinite alérgica em relação ao sexo	56
Tabela 2 – Gravidade da asma e opinião do adolescente em relação à presença de rinite alérgica.....	57
Anexos	68

Aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira.....	69
Questionário de Prevalência para escolares de 13-14 anos.....	70

Resumo

Título: Associação rinite alérgica/asma: prevalência e impacto na gravidade da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica.

Introdução - Rinite e asma são muito freqüentes em todas as idades. A associação rinite alérgica/asma no mesmo indivíduo está relacionada a um quadro mais grave da chamada: Síndrome Alérgica Respiratória Crônica.

Objetivo – A possibilidade de intervir na marcha alérgica através do reconhecimento e intervenção precoce na Síndrome Alérgica Respiratória Crônica, motivou a realização deste estudo, em forma de um artigo de revisão e um artigo original, com o objetivo de determinar a prevalência da associação rinite alérgica/asma em adolescentes, analisar se a gravidade da asma é maior entre os asmáticos portadores de rinite alérgica e avaliar se os adolescentes reconhecem ser portadores de rinite.

Métodos-. Realizado um artigo de revisão sobre as principais evidências de que rinite e asma sejam apresentações distintas de uma doença sistêmica, como resposta a um processo inflamatório único, utilizando as bases de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE. E para o artigo original, foi realizado um estudo transversal com grupo de comparação.

Resultados - O conceito de asma e rinite alérgica como duas doenças distintas, ainda existe, mas a *unicidade das vias aéreas* é o “paradigma” mais aceito na última década. No estudo transversal, foi observada prevalência de rinite alérgica/asma em 5,1% dos adolescentes escolares (48/940; IC 95%: 3,8 %- 6,6%), asma em 10,9% (103/940; IC 95%: 9,1%-13,1%) e rinite alérgica em 9,7% (91/940; IC 95%: 7,9%- 13%). Entre os adolescentes asmáticos, 31,8% (48/151) apresentavam rinite, desses 81,3% (39/48)

tinham *asma persistente*. Não reconheciam os sintomas 65,1% (86/132) dos adolescentes com rinite alérgica diagnosticada.

Conclusão - A hipótese de ser rinite alérgica um fator determinante da asma vem sendo substituído pela hipótese da *unicidade das vias aéreas*, mas ainda não é um consenso aceito por toda comunidade científica. A importância de se identificar pacientes com a associação rinite alérgica/asma é dar ao médico a possibilidade de intervir de forma adequada e precoce, evitando a evolução para as formas mais graves da doença, o que repercute de forma positiva na qualidade de vida desses indivíduos.

Palavras Chaves: Rinite, asma, prevalência, adolescente, ISAAC.

Apresentação

Título: Associação Rinite Alérgica/Asma: prevalência e impacto na gravidade da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica

Rinite Alérgica e Asma estão entre as doenças crônicas do aparelho respiratório mais freqüentes em todo o mundo (1,7). Apresentam alta morbidade e baixa letalidade (2,3). É freqüente a ocorrência concomitante dos sintomas de rinite alérgica e asma no mesmo indivíduo, o que resulta em aumento das visitas às unidades de emergência, elevando os custos dos serviços de saúde e comprometendo a qualidade de vida, determinando um impacto pessoal, social e econômico muito importante (4). Ao longo dos anos, vem sendo observado um aumento na prevalência dessas doenças em diversos países (1), de acordo com os resultados dos vários estudos epidemiológicos, como o realizado por Asher et al em 2006, que evidencia uma média de aumento anual da ordem de 0,5% (1) o que representa um grave problema de saúde pública (5).

A observação de Rinite Alérgica e Asma como duas doenças distintas e associadas foi descrita por Galeno, no século II DC. Após essa referência histórica, a

relação entre sintomas nasais e asma permaneceu obscura por muitos anos, re-emergindo séculos após com os estudos de Sluder, em 1919 (8). Há aproximadamente seis décadas, vem sendo registrada na literatura, através de estudos da fisiopatologia, epidemiologia e tratamento dessas doenças, a hipótese de que rinite seria fator de risco para desenvolvimento da asma. Em princípio, essa associação foi atribuída à casualidade, entretanto, com o entendimento da fisiopatologia e a realização de estudos experimentais bem controlados, evidenciou-se que essa associação não parece ser casual, mas que se deve a um processo inflamatório único envolvido na fisiopatologia de ambas, fazendo surgir o conceito de que Rinite Alérgica e Asma sejam expressões diferentes de uma mesma doença: “A Síndrome Alérgica Respiratória Crônica” (5,9).

Rinite alérgica usualmente ocorre em mais de 75% dos pacientes com asma (6). No Brasil, estudos de prevalência de rinite e de asma foram realizados nas diversas regiões do país, porém são poucas as pesquisas que avaliam a frequência da associação em um mesmo paciente de sintomas de rinite alérgica e asma.

A identificação dessa associação alerta ao médico quanto à existência de um grupo de pacientes com sintomas em ambos os órgãos e que podem apresentar maior gravidade da doença respiratória. Esse grupo de pacientes necessitará de maiores cuidados, e o reconhecimento dessa condição implicará na intervenção precoce, o que contribuirá para a redução na frequência e gravidade das crises de asma, reduzindo a necessidade do uso de drogas, quando comparado com indivíduos que não tratam a rinite alérgica (1,4).

Atualmente, percebe-se que o conceito de rinite e asma como duas doenças distintas ainda existe, hipótese que está sendo gradativamente substituída pela *unicidade das vias aéreas*. Porém, este ainda não é consenso aceito por toda comunidade científica. Esta é então uma fase de transição, onde ainda se confunde os dois paradigmas, sendo o da *doença única* o predominante.

Diante da elevada frequência de rinite alérgica e asma, a identificação de pacientes com manifestações clínicas da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica, permitirá ao médico intervir precocemente no tratamento da marcha alérgica, evitando a evolução para as formas mais graves da doença. A motivação desse estudo é alertar aos profissionais sobre a importância do seu papel, que ao diagnosticar e tratar precocemente a Síndrome Alérgica Respiratória Crônica estará interferindo de forma positiva na qualidade de vida desses indivíduos.

Esse estudo inclui uma revisão da literatura e um artigo original. A revisão intitulada **“Rinite Alérgica e Asma: manifestações clínicas de uma mesma doença?”** onde se observam evidências de que a *unicidade das vias aéreas* venha a ser o paradigma mais aceito nos próximos anos. O artigo original tem o título de **Prevalência da associação rinite alérgica/asma e o impacto na gravidade da síndrome alérgica respiratória crônica em adolescentes na Cidade do Recife-PE.**

Trata-se de um estudo transversal com o objetivo de determinar a prevalência em nosso meio das doenças respiratórias alérgicas e verificar se a associação asma/rinite alérgica está associada à maior gravidade dessa doença.

Com os resultados desse estudo, espera-se alertar aos pediatras quanto a necessidade de investigar e tratar, correta e precocemente os pacientes com a Síndrome Alérgica Respiratória Crônica.

REFERÊNCIAS

1. Asher M; Montefort S; Bjorkstein B; Lai CKW; Strachan DP; Weiland SK; Williams H; and the ISAAC Phase Three Study Group. 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* 2006; 368: 733-43.
2. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma: J. Brás. *Pneumol* 2006;32 (Supl 7): S447-S474.
3. Solé D, de Mello Júnior JF, Weckx LCM, Rosário Filho NA. III Consenso Brasileiro sobre Rinites. [Separata] *Rev.bras. alerg.imunopatol.* 2006; 29: 29-58.
4. Bousquet J; Gaugris S; Kocevar VS; Zhang Q; Yin DD; Pólos PG; Bjerner L. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trials. *Clin Exp Allergy*.2005; 35: 723-7.
5. Pawankar R; Allergic Rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome? *Clinical and Experimental Allergy*; 2006; 36; 1-4.

6. Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact in asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; (Suppl 5): 147-334.
7. Casele T B; Dykewcz M S; Clinical Implications of the Allergic Rhinitis-Asthma Link; The American Journal of the Medical Sciences; March 2004; 327 : 127-38.
8. Benedictis, FM, Bush A. Rhinosinusitis and Asthma: Epiphenomenon or Causal Association? Chest 1999; 111: 550-56.
9. Ibiapina CCo, Sarinho E, da Cruz Filho AAsS, Camargos PAM. Rhinitis, Sinusitis and Asthma: hard to dissociate? J Bras Pneumol. 2006; 32: 357-6.

Artigo de Revisão

Rinite Alérgica e Asma: manifestações clínicas de uma mesma doença?

Resumo

Introdução - A associação rinite alérgica/asma no mesmo indivíduo vem sendo referida desde o tempo de Galeno e está relacionada a uma apresentação mais grave da chamada Síndrome Alérgica Respiratória Crônica. Entretanto, este ainda não é o consenso na comunidade científica. O objetivo dessa revisão foi observar na atualidade qual o “paradigma” mais aceito.

Métodos-- Foram realizadas buscas na base de dados SCIELO, LILACS, MEDLINE e PUB-MED, publicados nas línguas, inglesa, portuguesa e espanhola na última década,

sendo utilizadas as palavras-chaves: Rhinitis”, “Rhinitis and asthma”, “Rhinitis associated asthma”, “Rhinosinusitis and asthma”.

Resultados - Atualmente, percebe-se que o conceito de rinite alérgica e asma como duas doenças distintas ainda existe, sendo ainda considerada rinite o fator de risco mais importante para asma. Essa hipótese, no entanto, está gradativamente cedendo espaço para o conceito da *unicidade das vias aéreas*, porém este ainda não é consenso aceito por toda comunidade científica.

Considerações finais: Nos últimos dez anos a descrição de um processo inflamatório único envolvido na fisiopatologia de asma e rinite alérgica faz surgir o conceito da unicidade das vias aéreas, mas este ainda não é o paradigma aceito pela comunidade científica. Estamos vivenciando a fase de transição onde se confundem os dois paradigmas, sendo o da *doença única* o predominante.

Palavras chave: Rinite, asma, prevalência, adolescente.

Allergic Rhinitis and Asthma: clinical manifestations of the same sickness?

Abstract

Introduction - The allergic rhinitis/asthma association in the same individual, has been referred to since the time of Galeno, and is related to a more serious presentation called Chronic Respiratory Allergy Syndrome. However, there is still no consensus among the scientific community. The objective of this review was to observe at first hand, the more accepted paradigm.

Methods – Searches were carried out on the bases of data in SCIELO, LILACS, MEDLINE. Publications over the last ten years in English, Portuguese and Spanish. The following key words were used: Rhinitis”, “Rhinitis and asthma”, “Rhinitis associated asthma”, “Rhinosinusitis and asthma”.

Results - In the light of current knowledge, it is noticeable that the concept of allergic rhinitis and asthma as two distinct sicknesses still exists, with rhinitis still being

considered the more significant risk factor in asthma. This hypothesis, however, is gradually giving way to the concept of *unicity of the air passages*, though there is no consensus about this on the part of the scientific community.

Conclusions: In the last ten years the description of a single inflammatory process involved in the physiopathology of asthma and allergic rhinitis has given rise to the concept of unicity of the air passages, but this is still not the accepted paradigm of the scientific community. We are going through a transition phase, in which the two paradigms are confused, with the *single sickness* one being predominant.

Keywords: Rhinitis, asthma, prevalence, adolescents.

Rinite Alérgica e Asma: manifestações clínicas de uma mesma doença?

Introdução

Rinite Alérgica e Asma estão entre as doenças alérgicas mais freqüentes em todo o mundo [1,2] e acomete pessoas de todas as idades. São doenças que apresentam baixa letalidade e alta morbidade, estando a gravidade dos sintomas de asma e rinite, associadas à diminuição na capacidade em executar as atividades diárias, o que muitas vezes leva as pessoas acometidas a apresentar baixa produtividade, absenteísmo escolar, falta ao trabalho, [3,4,5,6] bem como a redução da participação na vida familiar. É freqüente a ocorrência concomitante dos sintomas de rinite alérgica e asma [7, 8, 9, 10, 11], mas nem todos os pacientes com rinite alérgica apresentam asma, ocorrendo também o inverso [4,12]. Pessoas acometidas com sintomas de rinite alérgica, fazem freqüentes visitas às unidades de emergência devido a crises de asma [13,14,15], resultando em elevados custos aos serviços de saúde e comprometendo a qualidade de vida dos indivíduos, determinando um impacto pessoal, social e econômico muito importante [3,4,5,14,16].

No século II DC, Galeno já relatava a existência, em pacientes asmáticos, de “desordens” nas vias aéreas superiores como rinite e sinusite [17,18,19] e referia que era “necessário limpar as secreções das fossas nasais para permitir uma boa passagem do ar para o trato respiratório inferior”. Após essas observações, as relações entre as vias aéreas superiores e inferiores permaneceram obscuras por muitos anos, somente emergindo séculos

depois quando alguns estudos demonstraram que broncoconstricção poderia ser provocada através da aplicação de irritantes nasais ou por estimulação elétrica do nariz de animais, como demonstrado nos estudos de Dixon em 1903 e Kratchmer em 1928 [17]. Em 1919, Sluder sugeriu a existência de um reflexo sinonasalbrônquico, manifestado por broncoconstricção, desencadeado pela ativação de arco neural aferente vagal do trigêmio, a partir de estimulação nasal, e em 1928 Kratchmer por estimulação elétrica do nariz de animais, demonstrou aumento da resistência pulmonar. No ano seguinte esse mesmo autor observou redução da resistência pulmonar em cinco pacientes que haviam sido submetidos à secção do nervo trigêmio, entretanto esses estudos apresentavam falhas metodológicas. Até que em 1992, Irvin utilizando uma metodologia científica adequada, realizou experimentos em modelos animais e sugeriu que a hiperresponsividade das vias aéreas na sinusite poderia ser causada pela ativação de um reflexo faringobrônquico, o que corroborava a hipótese previamente levantada por Sluder [17, 22,23].

Em princípio, a hipótese elaborada foi que os sintomas nasais em asmáticos eram decorrentes de duas doenças distintas e separadas, que acometia um mesmo indivíduo, sendo a doença de via aérea alta fator de risco para o desenvolvimento da asma, entretanto posteriormente, alguns autores sugeriram que rinite seria um importante fator de risco para a manifestação da asma[20]. Mais recentemente, uma outra hipótese surge, indicando que rinite alérgica e asma seriam manifestações diferentes de uma mesma doença que atingiria, simultaneamente ou não, o nariz e os pulmões, devido a um fator de risco comum, e que a disfunção nasal precederia a crise de asma [20,21].

Há aproximadamente seis décadas, vem sendo registradas na literatura observações dessa associação, através de estudos da fisiopatologia, epidemiologia e tratamento. A descrição de um processo inflamatório único envolvido na fisiopatologia de ambas as doenças, associado aos estudos que mostram controle da asma em pacientes tratados para rinite utilizando corticóides nasais e o reconhecimento do remodelamento das vias aéreas, sugerido em 1992 por Bousquet, que pode ser encontrado em tecidos inflamados tanto na mucosa nasal quanto na mucosa brônquica, de pacientes com rinite alérgica e asma, vem solidificando o conceito de que rinite alérgica e asma não devam ser consideradas doenças distintas, mas resultariam de um processo patológico único, de natureza inflamatória, que compromete diferentes partes do aparelho respiratório [8,25].

No ano de 1999, Mygind e Dahl [2] coordenaram uma extensa revisão da literatura, com a participação de vários especialistas, cujo objetivo foi descrever os fenômenos moleculares e celulares que ocorrem no nariz e no pulmão e que contribuiria

para a estruturação desse novo paradigma: o da *unicidade das vias aéreas* (2). Nos últimos dez anos, foi admitido que um processo inflamatório único explicaria as alterações fisiopatológicas observadas na rinite alérgica e na asma, fazendo surgir o conceito de que se trata de uma mesma doença: a Síndrome Alérgica Respiratória Crônica”. Esse paradigma emergiu e é a idéia predominante, desde que foi sugerido por Mygind e Dahl.

A partir do questionamento de que as manifestações dos sintomas de rinite alérgica e asma seriam apresentações distintas de uma doença sistêmica, como resposta a um processo inflamatório único ora acometendo o nariz, ora o pulmão, ou mesmo ambos os órgãos, e que, a possibilidade de diagnosticar precocemente a Síndrome Alérgica Respiratória Crônica permitiria realizar uma abordagem mais ampla do paciente.

Foi realizada a revisão da literatura utilizando as bases de dados SCIELO, LILACS e MEDLINE. Os limites estabelecidos foram, a língua nas quais foram publicados os estudos, estando incluídos aqueles de língua inglesa, português e espanhol e o tempo de publicação, estabelecido em 10 anos, porém devido à sua importância histórica como a primeira referência publicada dessa associação, o estudo de Sluder, que se encontra à margem desse intervalo de tempo, foi resgatado através do serviço de consulta da BIREME.

As informações, para realizar esta revisão, foram coletadas a partir de artigos selecionados na última década, utilizados os descritores, “Rhinitis” (7713), “Rhinitis and asthma” (3285), “Rhinitis associated asthma” (872) “Rhinosinusitis and asthma” (168). Utilizando a ferramenta dentro do Pub-Med -“Mesh database”, com “Rhinitis and Asthma” o número de estudos foi reduzido para 1719, incluindo artigos originais e revisões (387). A leitura dos resumos, com a finalidade de verificar o interesse do texto, determinou a exclusão dos trabalhos não relacionados, com leitura integral de 104 artigos dos quais 95 foram selecionados para compor esta revisão.

Evidências epidemiológicas do elo entre rinite e asma

A descrição de um processo inflamatório único envolvido na fisiopatologia de ambas as doenças, associado a estudos que mostram controle da asma em pacientes tratados para rinite utilizando corticóides nasais e o reconhecimento do remodelamento das vias aéreas, sugerido em 1992 [4,29,30,77] e que pode ser encontrado em tecidos inflamados

tanto na mucosa nasal quanto na mucosa brônquica, de pacientes com rinite alérgica e asma, corroboram a hipótese da *unicidade das vias aéreas*, fazendo surgir o conceito de que Rinite e Asma sejam expressões diferentes de uma mesma doença: “A Síndrome Alérgica Respiratória Crônica” [6,10,27,28].

O fato de ambas serem desordens heterogêneas e multifatoriais, dificultava o estudo da associação dessas duas doenças e, devido à falta de uniformidade para o diagnóstico, ficavam difíceis as análises comparativas populacionais [18]. Vários estudos haviam determinado a prevalência de asma, porém foram realizados em populações específicas, com suas peculiaridades, utilizando abordagens metodológicas diversas o que dificultava a comparação de prevalência entre os diversos centros. Faziam-se necessárias algumas análises epidemiológicas que permitissem comparar, em diferentes localidades, a frequência dessas doenças e sua associação, o que se tornou possível através da elaboração e aplicação de questionários padronizados, possibilitando avaliar em locais distintos pacientes com sintomas semelhantes [31,32,33].

A vantagem de se utilizar um questionário sobre outros métodos diagnósticos (função pulmonar, testes cutâneos, exame clínico, etc.) consiste no fato do mesmo ter alta aceitação, baixo custo, conveniência e facilidade de padronização, não sendo necessários equipamentos especiais; ser relativamente independente de circunstâncias imediatas como época do ano, temperatura atmosférica, umidade do ar e ou infecções das vias aéreas superiores [34].

Estudos populacionais de sintomas associados à asma e outras doenças alérgicas vinham demonstrando um aumento na frequência destas doenças nas populações, como observado na Suíça, onde ocorreu uma elevação do número de pessoas com rinite, entre os anos de 1926 e 1991, aumentando essa frequência de 0.82% para 11.1%. E na Inglaterra que passou de 12% em 1958 para 23,3% em 1970 [35]. Essas mudanças, na prevalência, também eram observadas em outras populações, o que motivou a realização de estudos internacionais que permitissem comparar os resultados entre os diversos centros [2,32,36].

Alguns estudos foram realizados visando esclarecer a prevalência de asma e outras doenças respiratórias e alérgicas, fazendo associações com possíveis fatores de risco e agentes etiológicos. Dentre esses destacam-se: *The European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS); *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults* (SAPALDIA); *Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen* (SCARPOL) e *International Study on Asthma and Allergy Asthma in Childhood* (ISAAC) [2,4,32,35].

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) teve início em 1991 devido à observação, por parte de alguns estudiosos, de que asma e doenças alérgicas estavam aumentando em prevalência e gravidade, entretanto, pouco era conhecido sobre a escala do problema no mundo e sobre os fatores que afetavam sua prevalência [1,2,37]. Esse protocolo foi idealizado para tornar possível comparar os resultados de estudos epidemiológicos sobre asma e doenças alérgicas entre vários centros. Utilizou-se um vídeoquestionário e um questionário escrito que era preenchido pelos responsáveis de crianças escolares entre seis e sete anos e pelo próprio adolescente quando a idade do entrevistado estava entre 13 e 14 anos [1,2,37,38,39,40].

A primeira fase do estudo envolveu 463.801 adolescentes de 13 a 14 anos em 156 centros de 56 países, 304.796 crianças de seis a sete anos em 99 centros de 42 países. Entre os adolescentes, a taxa de retorno dos questionários foi de 90%, enquanto entre crianças de seis e sete anos foi superior a 80% [37,38]. A prevalência obtida entre a população de adolescentes que responderam ao questionário escrito nessa fase variou para asma de 1,6-36,8%, enquanto para rinoconjuntivite a variação foi de 1,4-39,7% [1,37].

A fase 2 foi conduzida para avaliar crianças entre nove e 11 anos e foi realizada em 22 países, com a participação de 30 centros. Foi aplicado um protocolo de estudo detalhado, quanto à ocorrência e gravidade dos sintomas de asma, rinite alérgica e eczema atópico, com o objetivo específico de conhecer fatores de risco e fatores genéticos associados a essas doenças. Analisando-se a ação de fatores étnicos, ambientais, estilo de vida, variações climáticas e condições socioeconômicas envolvidos na etiologia das doenças alérgicas, entre as mais de 30.000 crianças que participaram dessa fase [39].

A fase 3 foi realizada para avaliar as mudanças temporais na prevalência dos sintomas analisados na fase 1 após sete anos, com o objetivo de verificar a hipótese que a prevalência de asma, rinoconjuntivite e eczema atópico está aumentando em algumas, mas não em todas as regiões do mundo [2,40]. Foi realizado em 66 centros de 37 países para o grupo de seis-sete anos (193.404 crianças) e em 106 centros de 56 países na faixa etária de 13-14anos (304.679 adolescentes), com uma taxa de retorno de questionário de 85% e 91% respectivamente. Em 44 centros de 28 países foi realizado apenas para a faixa etária mais velha [2]. A distribuição das prevalências de Asma e Rinite Alérgica de alguns países nas fases 1 e 3 encontra-se na tabela 1.

Por meio dos dados obtidos na fase 1 do protocolo ISAAC, demonstrou-se que a prevalência mundial de sintomas relacionados à asma para o questionário escrito variou de 2,1-32,2% entre adolescentes e de 4,1 - 32,1% no grupo mais jovem, enquanto para rinite

alérgica, a variação foi de 0,8 – 14,9% para a faixa etária de seis a sete anos e de 1,4-39,7% entre os adolescentes. Foi, particularmente elevado, nos países de língua inglesa e na América Latina [1,38]. Em alguns países como a Indonésia, Albânia, Romênia, Geórgia e Grécia as prevalências de asma e rinite alérgica foram baixas. Na Austrália, Nova Zelândia e Reino Unido foi observado alta prevalência para ambas [38]. Essa concordância para menos e para mais nem sempre foi observada, havendo países com alta prevalência de rinite alérgica (Nigéria, Argentina e Hong-Kong) e com modesta prevalência de asma [38,41].

Tabela 1. Taxa de prevalência de Rinite e Asma em adolescentes de 13 e 14 anos nas Fases 1 e 3 do ISAAC.

País	Amostra- Fase1	% retorno	%Asma	% Rinite-	Amostra Fase3	% retorno	% Asma	% Rinite
Indonésia	2.249	100	2,1	5,3	2826	99,6	5,2	4,8
Albânia	2.957	100	2,6	4,0	2983	86,6	3,4	5,5
Romênia	3.396	100	3,0	5,2	3019	92,8	22,7	14,3
Geórgia	3.297	100	3,6	4,5	2650	88,9	5,1	4,5
China	19.008	99	4,3	8,1	7044	96,7	6,0	10,4
Itália	26.477	96	9,4	14,3	11192	92,3	8,4	15,5
Portugal	10.751	100	9,5	7,0	10630	80,3	12	9,5
Singapura	4206	75	9,8	15,1	4217	93,0	11,4	16,5
Malásia	18.636	100	10,1	13,9	8955	91,5	8,9	16,2
Chile	12.708	94	10,2	10,7	9175	89,3	15,5	22,2
Nigéria	3057	100	10,7	39,7	3142	99,7	13,0	16,4
Argentina	6038	93	11,2	17,4	3445	99,4	13,6	16,9
Áustria	3371	76	11,8	9,2	1439	86	15,1	9,7
Hong-Kong	4666	81	12,4	24,0	3321	99,5	8,6	22,6
Brasil	15454	96	22,7	16,2	15681	91,5	19,9	15,8
Nova Zelândia	19023	91	29,7	19,1	13317	89,2	26,7	18,0
Reino Unido	33161	86	31,0	18,9	19226	88,4	24,7	15,3

A variação temporal foi avaliada na fase 3, sete anos após a fase 1 [2]. Foi realizado, utilizando os mesmos instrumentos aplicado na fase 1, o questionário escrito e o vídeoquestionário [40], e incluiu um número maior de centros, inclusive em um mesmo país, como observado no Brasil [2,42]. A média de prevalência das três doenças avaliadas aumentou em ambos os grupos, embora em alguns centros tenha havido redução da prevalência, sobretudo para asma entre os adolescentes. Asher et al [2], em 2006, avaliaram

as mudanças nas prevalências de asma, rinite alérgica e eczema atópico, aproximadamente, sete anos após a fase 1 do ISAAC, através dos questionários padronizados para esse estudo. Foram aplicados em 2002 e 2003 em 37 e 57 países para a faixa etária de seis a sete anos, e 13 a 14 anos, respectivamente. Entre os adolescentes, ao se avaliar os sintomas de asma, foi observada mudança na prevalência em 77% dos centros, tendo havido redução em 42 dos 82 centros que na fase 1 tinham alta prevalência, sendo provável que esses resultados estejam associados à melhoria das condições ambientais. Para os sintomas de rinite alérgica houve variação de prevalência em 70% dos centros, havendo aumento em 65% deles. Apesar dessas variações a média de prevalência mundial aumentou para as três desordens, em ambas as faixas etárias avaliadas, o que vem a representar um sério problema de saúde pública em todo o mundo [2].

Avaliando, isoladamente, cada uma das doenças, esses autores [2] observaram mudanças na prevalência de asma para a faixa etária mais jovem em 59% dos centros nos quais houve aumento em 65% desses, enquanto para rinite foi observado modificação na prevalência em 80% dos locais onde o estudo foi realizado, com aumento nas taxas em 83% das localidades. Na avaliação de frequência dessas doenças entre os adolescentes, houve variação de prevalência para asma em 77% dos centros nos quais foi verificado elevação em 51% desses. Quanto à rinite alérgica, houve mudança de prevalência em 70% dos centros, com elevação em 65%, observando-se maior variação na prevalência de rinite alérgica que de asma nessa faixa etária [2]. Essa variação maior para rinoconjuntivite que para asma também foi observada em outros estudos [45, 46, 47, 48]. Ao se avaliar a associação de sintomas de asma e rinite alérgica, foi observado um aumento nas taxas de prevalência de 1,9 para 2,2 no grupo de seis e sete anos e de 3,2 para 3,5% no grupo com mais idade. Um fator limitante é que a maioria dos centros está localizado na zona urbana, com poucos estudos nas áreas rurais, podendo não representar a população dos países como um todo [2].

As variações na prevalência de sintomas sugerem que os fatores que afetam essas condições variam em diferentes localizações e podem ser afetadas por diversos fatores como condições de moradia, estado socioeconômico, fatores ambientais, entre outros [2,41,50,51].

Na cidade de Santiago, no Chile, a percepção de sintomas de rinite alérgica aumentou de forma considerável num período de seis anos (1994-2000), estando relacionado com um reduzido nível econômico, baseado no tipo de escola freqüentada e escolaridade dos pais. Uma limitação desse estudo foi ter sido realizado no último trimestre do ano (período de polinização), o que poderia levar a maior afirmação dos sintomas de

rinite. Uma outra se deve ao fato de que os questionários eram respondidos pelos pais para os mais jovens e pelos adolescentes com os pais no domicílio, o que pode ter concorrido para um *viés de memória* nas respostas [52].

Em Singapura, a variação temporal evidenciou declínio das taxas de asma no grupo de crianças de seis a sete anos (16.6% para 10.2%) e aumento entre os adolescentes de 12 e 15 anos (9.8% para 11.4%). Sintomas de rinoconjuntivite não mostraram mudanças significativas em ambos os grupos. Os autores atribuíram esses resultados às medidas terapêuticas e preventivas no controle da asma, possivelmente, associado a fatores ambientais e susceptibilidade genética [53].

Demir et al, em 2004, investigaram a prevalência e fatores determinantes da asma e das doenças alérgica em escolares entre seis e 14 anos, e comparou três estudos transversais realizados nos anos de 1992, 1997 e 2002. Observou uma queda na prevalência dessas doenças em Ankara, na Turquia (asma 8,3%, 9,8% e 6,4%; rinite alérgica 15,4%, 14,1%, e 7,2%), o que também foi observado em alguns países do Mediterrâneo [54]. Esses resultados podem ser atribuídos à melhoria na qualidade do ar, devido ao aumento da área verde e uso de gás natural nos últimos 10 anos nessas áreas. Nesse mesmo estudo, também se observou uma redução na exposição ao fumo, o que pode ter contribuído para a redução na prevalência das doenças alérgicas naquele país.

O Brasil teve participação nas fases 1 e 3 do protocolo, com coleta de informações em sete cidades na fase 1 e 20 cidades, nas várias regiões do país, na fase 3. Tabela 2.

Tabela 2. Prevalência de Asma e Rinite em adolescentes brasileiros.

Cidade	n	%Asma fase1	%Rinite fase1	n	%Asma Fase3	%Rinite fase3
Itabira	2134	4,8	25,5	-	-	-
São Paulo	3007	10,0	14,4	3161	18,7	12,2
Curitiba	3004	11,6	14,1	3628	18,9	17,2
Salvador	3162	12,6	25,0	3020	24,6	24,4
Uberlândia	2998	16,8	20,1	-	-	-
Recife	3086	19,7	11,3	2865	19,1	14,5
Porto Alegre	3195	21,9	17,6	3007	18,2	15,9

Nota - Fase 1 e 3 do ISAAC

Na fase 1, o Brasil ocupou o oitavo lugar no *ranking* mundial de prevalência de asma, do qual participaram oficialmente alguns centros nas cidades de Curitiba, Itabira, Recife, Salvador, São Paulo, Porto Alegre e Uberlândia. A prevalência variou de 4,85% em Itabira a 21,9% em Porto Alegre [55]. Solé et al determinaram a prevalência média da associação de sintomas nasais e oculares em diferentes cidades brasileiras, obtendo taxas de 12,8% e 18% nas faixas etárias de seis a sete anos e 13 e 14 anos, respectivamente [56], tão elevadas quanto àquelas observadas em outras regiões do mundo.

A prevalência de asma e de rinite alérgica observadas na última fase do ISAAC, em diferentes regiões do mundo, apresenta uma ampla variação (3,4% a 31,3%) para asma e para rinite alérgica (4,5% a 45,1%) [2] o que também foi percebido nos resultados obtidos entre as cidades brasileiras que participaram dessa fase: asma de 11,8% a 30,5% e rinite alérgica de 8,9% a 28,5% [42]. Foram observadas diferenças nas prevalências de asma e rinite alérgica entre os diversos centros. Chama a atenção os dados de dois centros, que apesar de estarem localizadas no mesmo estado, a Bahia, houve diferenças significantes nos resultados. Em Feira de Santana, a prevalência de asma foi de 21,5%, de rinite alérgica foi de 17,2% e em Salvador foi de 24,6% e 24,4%, respectivamente [42]. Em Pernambuco, as prevalências de asma e rinite alérgica foram estabelecidas em Recife e Caruaru. Em Recife, foi observado que 19,1% dos adolescentes tinham asma e 14,5% rinoconjuntivite, enquanto em Caruaru as prevalências estabelecidas foram de 17,9% para asma e 15,4% para rinoconjuntivite. Apesar das variações climáticas entre as duas cidades (litoral e agreste), não se observou diferenças significantes nos resultados. É possível que as diferenças observadas entre os resultados nas várias cidades brasileiras que fizeram parte desta fase se deva a grande extensão territorial do país, o que acaba determinando condições climáticas e ambientais peculiares a cada região.

No Distrito Federal, entre 1996-2002, as prevalências de rinite diagnosticada e rinite atual (presença de sintomas nos últimos 12 meses) foram acima da média nacional (20 e 29% respectivamente) [57]. Britto et al avaliaram a variação temporal de sintomas de asma entre adolescentes escolares em Recife, observaram que a prevalência cumulativa de asma referida é elevada nessa cidade [58], porém de modo diferente ao observado em outros estudos brasileiros [42, 45, 57, 59], houve redução nesta prevalência quando comparado com a fase 1 do ISAAC, o que pode ser atribuído ao subdiagnóstico pelo adolescente, dessa doença [58,60]. Com os resultados obtidos na fase 3 do estudo ISAAC, a prevalência média de rinoconjuntivite foi de 14,6%, sendo mais elevada em Belém (28,5%), Salvador (24,4%) e Vitória da Conquista (24,4%) (Solé et al 2006). Em Pernambuco, as prevalências de asma e rinite foram determinadas em Recife (18,2% e 14,5%) e Caruaru (17,9 e 15,4%) [42].

Fiori et al compararam as prevalências de asma e rinoconjuntivite em Curitiba entre 2946 escolares no ano de 1995 e 3628 adolescentes no ano de 2001, através do protocolo ISAAC para sintomas de asma e rinite alérgica. A prevalência de sintomas de asma e rinite alérgica em 1995 foi de 18,4% e 14,2% e em 2002 foi de 18,7% e 12,4% respectivamente, mostrando que houve um aumento significativo de rinoconjuntivite naquela cidade. Esse autor analisou também a associação de sintomas de asma e rinite alérgica, obtendo valores de 5,2%, acima da média mundial [45]. Poucos estudos no país avaliaram essa associação.

Os estudos realizados no Brasil mostraram uma variação significativa nas prevalências de rinite alérgica e asma nas diferentes cidades do país [42, 45, 56, 58]. Isso poderia ser decorrente da sua grande extensão territorial, com condições climáticas e ambientais peculiares, o que também é sugerido por outros estudos internacionais [61,62,63].

Evidências epidemiológicas têm, consistentemente, demonstrado a freqüente coexistência de asma e rinite em muitos pacientes, sugerindo que os elos existentes não se devem ao acaso. Rinite, usualmente, ocorre em mais de 75% dos pacientes com asma alérgica [4,21,65,66] estando à presença da inflamação nasal relacionada à gravidade da asma como demonstrou Austin et al, em 1998, no Reino Unido [31].

Em 1997, Camelo - Nunes et al realizaram um estudo de caso-controle e demonstraram que rinite alérgica foi a condição, mais freqüentemente, associada à asma [66]. Em 1998, em Curitiba, Ferrari et al aplicaram o questionário ISAAC e observaram que entre crianças de seis e sete anos a associação entre rinite e asma foi de 38%, e entre os adolescentes, de 13 e 14 anos, foi de 36% [67]. No ano de 2000, na cidade de Uberlândia, Sologuren et al aplicaram o questionário a 3.002 crianças, entre seis e sete anos, e 3.001 adolescentes de 13 e 14 anos e observaram uma prevalência de sintomas de asma de 15% e 16,8% respectivamente e a associação de sintomas de asma com rinite alérgica ocorreu em 21,3% nos mais jovens e 39,1% entre os mais velhos. Uma limitação desse estudo foi o questionário ainda não ter sido validado quando aplicado [59].

Solé et al, em 2004, avaliaram crianças residentes na cidade de São Paulo e demonstraram que a presença de rinite e eczema eram fatores de risco para aparecimento da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica [24]. O estudo de coorte de Pelotas, realizado por Chatkin et al corroborou com essa informação, ao demonstrar que

em crianças residentes naquela cidade ter sintomas de rinite aumentava em 2.6 vezes o risco de apresentar asma [68].

Alguns estudos têm sugerido que rinite alérgica não apenas está associada à asma, mas que é um importante e independente fator de risco para o seu desenvolvimento e gravidade [13,69]. Em 1999, Leynaert et al avaliaram se asma estava associada com rinite na ausência de alterações imunológicas, utilizando os dados de 34 dos 48 centros que participaram do ECRHS. Por meio de amostras aleatórias, pessoas foram convidadas para responder a um questionário detalhado e realizar dosagem totais e específicas de IgE para cinco alérgenos (*D.pteronissinus*, gato, *Cladosporium spp* e *Phleum pratense*, para todos os centros, pólen do vidoeiro (bétula) para o Norte da Europa , e *Parietaria spp* para o sul da Europa e *Ambrosia artemisifolia* para a América do Norte, Nova Zelândia e Austrália) e testes cutâneo para nove alérgenos (*D.pteronissinus*, gato, *Cladosporium spp*, *Alternaria alternata* , *Olea aeuropaea*, bétula e *Phleum pratense*, *Ambrosia artemisifolia* e *Parietaria spp*), medida total de IGE sérica e teste de bronco provocação com metacolina. Os dados foram comparados entre pacientes com rinite persistente (n = 1412) e um grupo controle (n= 5198) com informações completas de asma, hiperresponsividade brônquica, atopia e história familiar de asma. A asma ocorreu em 16,2% das pessoas com rinite, enquanto no grupo controle em 1%. Entre não asmáticos, a frequência de hiperreatividade brônquica foi 22,5% entre aqueles com rinite enquanto entre aqueles sem essa condição foi de 7,5%. Atopia estava presente entre 74,7% dos que tinham rinite e 25% do grupo controle. A probabilidade de ter asma esteve fortemente associada com rinite persistente, independente dos fatores de confundimento. Houve forte associação entre rinite persistente e asma entre indivíduos não atópicos com níveis de IgE normal [64], o que fortalece hipótese da presença de sintomas nasais e pulmonares em um mesmo indivíduo.

Peroni et al utilizaram o questionário ISAAC em crianças com idade entre três e cinco anos e observaram que a prevalência de asma entre aqueles com rinite foi três vezes mais alta quando comparado àqueles sem rinite [70].

Em um estudo de caso controle realizado no Arizona, sintomas de rinite foram identificados como fator de risco para asma (OR de 4.13 (IC95%=2.88-5.92)). Após ajustar por idade, sexo, estado atópico, uso de cigarro e presença de doença pulmonar obstrutiva crônica, a magnitude da associação ainda permaneceu elevada (OR=3.21; IC 95%= 2.19-4.71) [7]. Sherrill et al, em 2005, no mesmo país, determinaram ser rinite um importante fator de risco para tosse recorrente e sibilância no mesmo indivíduo. Quando ajustado para sexo, teste cutâneo e história familiar de asma, rinite aumentava o risco em 2.47 vezes (IC95% =1.84-3.30) de desenvolver esses sintomas [71].

No Brasil, Solé et al avaliaram o papel da rinite e do eczema atópico entre escolares na cidade de São Paulo, que apresentavam diagnóstico de asma. A associação de rinite e asma em escolares de seis e sete anos foi de 47.1% e entre adolescentes foi de 42%. Nesse estudo, foi observado que nos pacientes com asma, a presença de rinite ou eczema foram fatores de risco para doença, e quando se apresentavam juntos, no mesmo indivíduo, ter sintoma de rinite representava um risco de 1,6 vezes (IC95% 1,2-2,0) de apresentar asma [24].

Entre os estudos, as diferenças podem ser atribuídas, além das variações amostrais, ao fato de que, nas últimas décadas, há uma crescente preocupação relacionada ao controle ambiental. Tendo em vista que todos esses estudos foram realizados após o conhecimento de diretrizes que sugerem a unicidade das vias aéreas, esses fatores podem ter contribuído, com um melhor controle da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica, reduzindo assim as formas mais graves da doença, o que poderia justificar a redução dos sintomas do acometimento pulmonar, sobretudo entre os adolescentes.

O aumento nessas prevalências sugere que modificações, nas características epidemiológicas das doenças alérgicas, estão ocorrendo em todo o mundo, sendo necessária monitorização contínua, com o objetivo de alertar aos médicos da importância do diagnóstico precoce e abordagem diferenciada desses pacientes por ser assunto de interesse individual e, por se tratar de grave problema de saúde pública, com grande repercussão econômica [3, 13, 14, 15].

É possível comparar prevalências entre diversos centros?

A proposta do ISAAC é descrever a variação na prevalência de doenças alérgicas entre as populações. Originalmente, o questionário foi escrito em inglês e posteriormente traduzido em 39 línguas. Apesar de utilizar questões simples e padronizadas, se faz necessário estabelecer protocolos para sua validação, antes de ser aplicado a diferentes populações. No Brasil, ele foi traduzido para o português e vertido novamente para o inglês (back translation) validação trans-cultural [72].

Em 1998, Solé et al avaliaram a reprodutibilidade do questionário para questões relacionadas a asma. O questionário foi respondido pelos pais ou responsáveis por crianças asmáticas, com idade entre seis e sete anos (n = 26) e de crianças não asmáticas (grupo controle) da mesma idade (n = 26); e por adolescentes asmáticos (n = 33) e não asmáticos

(n = 33), com idade entre 13 e 14 anos. Metade destas pessoas respondeu ao mesmo questionário após duas a quatro semanas. Essa segunda resposta permitiu a avaliação da reprodutibilidade do questionário ISAAC.

Houve uma concordância significativa entre as respostas dos adolescentes ao questionário e aquelas de seus pais ou responsáveis (74.3%); entretanto, houve discordância significativa, observada para as perguntas individuais incluindo "chiado (cansaço, sibilos, piado) após exercício." Em ambas as faixas etárias em que o questionário foi aplicado, houve significância estatística (teste de Kappa - 6 a 7 anos $K_w = 1$; 13 a 14 anos $K_w = 0.89$) o que permitiu aos autores concluir que as perguntas relacionadas à asma do questionário escrito ISAAC têm poder reprodutivo adequado e diferenciam asmáticos e não-asmáticos. Os adolescentes responderam ao questionário de maneira apropriada, porém os resultados foram sugestivos de que os pais ou responsáveis dos adolescentes subestimam os sintomas de asma [72].

Em 1999, Esteves et al, validaram as questões relacionadas à rinite. Para sua utilização no Brasil, a questão do ISAAC sobre "febre do feno" (*hay fever*) foi modificada, sendo substituída por duas outras referentes a rinite alérgica e a alergia ao pólen na primavera, o que possibilitou identificar sintomas nasais e oculares. Foi aplicado a pacientes portadores de rinite perene (n=32), nas idades de 13 e 14 anos; casos confirmados de polinose (n=32), em pessoas com idade entre 20 e 65 anos e respectivos controles não-atópicos com número e distribuição por idade e sexo semelhante ao grupo de casos.

O questionário foi reaplicado após 30 dias para os mesmos indivíduos e as respostas comparadas quanto a concordância, para testar a confiabilidade do instrumento. No grupo com rinite perene, observou-se alta sensibilidade e especificidade para a maioria das questões, exceção feita à questão sobre alergia ao pólen na primavera (9%) e foi adequada para as demais questões. A especificidade foi maior que 84%, e a sensibilidade variou de 94% a 100% o que tornou possível diferenciar o grupo com doença do grupo controle ($p < 0,001$). Quando reaplicado após um mês, o questionário mostrou-se reprodutível, com o mesmo padrão de resposta antes e depois. Os autores concluíram que o instrumento tem boa sensibilidade, especificidade e reprodutibilidade e que as questões adaptadas à população são adequadas a pesquisa epidemiológica [73].

Vanna et al. validaram as questões relacionadas à rinite do questionário ISAAC na cidade de São Paulo, em 2000, utilizando método semelhante àquele estabelecido no questionário para asma. Chegaram à conclusão de que as perguntas relacionadas a rinite do protocolo ISAAC apresentavam poder reprodutível adequado para diferenciar

crianças e adolescentes com e sem rinite, e revelou que a prevalência de rinite entre as crianças brasileiras que vivem na cidade de São Paulo era tão elevada quanto em outras áreas do mundo [74].

Outro estudo de importância internacional cujos resultados foram posteriormente comparados ao ISAAC foi o ECRHS (*European Community Respiratory Health Survey*). Na fase 1, foi aplicado um questionário sobre sintomas de asma e uso de medicação em adultos com idade entre 20 e 44 anos, incluindo dados de 138.565 pessoas em 48 centros de 22 países do Continente Europeu, com uma taxa de retorno do questionário de 78%.

Na fase 2, uma sub-amostra incluiu 600 indivíduos, os quais foram estudados mais detalhadamente através da realização de teste cutâneo para alérgenos comuns, dosagem do nível sérico de IgE, resposta brônquica para estimulação com metacolina, nível de eletrólitos da urina e também responderam a um questionário sobre sintomas de asma e história médica, ocupação, condição social, exposição ao fumo, ambiente doméstico e uso de medicação e de serviços de saúde. Os objetivos desse estudo foram estimar variações na prevalência de asma, sintomas associados e responsividade das vias aéreas as variações na exposição, possibilitando identificar ou suspeitar os fatores de risco para asma, para conhecer qual a variação na prevalência e estimar diferenças no uso de medicações para a asma [4,32,64].

O ISAAC e ECRHS tornaram possível a comparação de informações colhidas em 17 países onde foram realizados estudos na fase 1 de ambos. Os resultados observados foram coincidentes em cinco das seis perguntas relacionadas a sintomas respiratórios. Para a pergunta respondida pelos adolescentes de 14 anos “Você tem asma ?” a coincidência de respostas nos dois estudos foi de 26%, resultados estes atribuídos à tradução do questionário, pois o mesmo não ocorreu quando a resposta era baseada no vídeoquestionário e, naqueles países de língua inglesa. Observou-se uma alta prevalência em ambos os estudos, o que torna sustentável a sua validade e permitiu identificar alguns dos fenômenos chaves para que pesquisas futuras pudessem ser realizadas [32].

Apesar do aumento na prevalência, os números relacionados à rinite alérgica podem estar subestimados, pois alguns pacientes, por não apresentarem sintomas graves, não reconhecem a rinite alérgica como doença, particularmente, as crianças pré-escolares. Estudo comparando a prevalência de asma, rinite e eczema mostraram que variações nas prevalências dos sintomas das três doenças, foi significativamente alta, quando o

questionário foi completado pelo próprio adolescente, comparado às respostas dos questionários feitos pelos pais, particularmente para os sintomas, como chiado após exercícios, tosse noturna, episódios de sibilância e chiado ao caminhar [75].

Rinite - Asma: expressões diferentes da mesma doença

A prevalência de asma e rinite alérgica tem aumentado, progressivamente nos últimos anos, o que vem sendo atribuído a diversos fatores relacionados ao estilo de vida, como mudanças na dieta, maior tempo de permanência em locais fechados, exposição aos aeroalérgenos ambientais e menor nível sócio-econômico [19, 31, 75].

Em virtude das evidências epidemiológicas dessa associação e da importância do tema, consensos para o diagnóstico e tratamento da rinite alérgica foram publicadas. Entretanto, não seguiram a metodologia de medicina baseada em evidências e nem a classificação formal das evidências das recomendações. Até que, em 2001, uma extensa revisão de fatores epidemiológicos, genéticos, mecanismos fisiopatológicos, diagnóstico e tratamento, resultou na iniciativa ARIA [4,21].

A iniciativa ARIA (*Allergic Rhinitis its Impact on Asthma* – “ARIA”) é uma organização não-governamental estruturada por 54 sociedades de especialistas de várias partes do mundo, a partir de uma colaboração entre a *American Academy of Allergy, Asthma and Immunology*, sob a coordenação de Jean Bousquet, com a Organização Mundial de Saúde. Foi criada para facilitar o manejo da rinite alérgica e para complementar o GINA (*Global Strategy for Asthma Management and Prevention*), uma outra estratégia visando distribuir informações sobre os cuidados de pacientes com asma e divulgar resultados de investigações científicas relacionadas à asma [5].

A iniciativa ARIA tem sido adaptada para uso em diferentes países cuja finalidade é fornecer um guia para orientação de especialistas, clínicos gerais e pediatras [4]. Tem como objetivo atualizar os conhecimentos dos clínicos sobre a rinite alérgica, o seu impacto na asma, fornecer subsídios para o diagnóstico, recomendações terapêuticas, incluindo uma abordagem escalonada para o manejo da doença, baseada nas melhores evidências científicas. Permitindo, reduzir os custos na emergência e melhorar os cuidados da asma na infância, a partir de um melhor conhecimento, e controle da doença [13,14,15,76],

intervindo na progressão da marcha alérgica, de modo a beneficiar os pacientes portadores dessas doenças.

A rinite alérgica e a asma podem se combinar e interagir de modo variável, segundo as características individuais, a predisposição genética, a estação do ano, a exposição ao alérgeno e a idade. O reconhecimento de ambas, no mesmo paciente, é fator determinante na definição da escolha terapêutica com conseqüente melhoria da qualidade de vida. A identificação dessa associação alerta o médico quanto à existência de um grupo de pacientes de alto risco, que necessitará de maiores cuidados, permitindo a identificação precoce, e estabelecendo metas de cuidados. A existência de fatores desencadeantes comuns, a similaridade do processo inflamatório das mucosas nasais e pulmonares, a presença de inflamação brônquica por estimulação nasal [77], o inadequado controle dos sintomas nasais em pacientes com asma, o que pode contribuir para o aumento na frequência e gravidade das crises, resultando em aumento da necessidade do uso de drogas e risco de internamento, quando comparado com indivíduos sem rinite alérgica [13,14,15,76], contribuem para a hipótese da unicidade das vias aéreas.

Bousquet et al, em 2004, avaliando 1490 pacientes, identificaram a associação de rinite e asma em 60% dos indivíduos envolvidos no estudo, sendo mais graves os pacientes que tinham sintomas nasais e pulmonares. A frequência de crises de asma entre esses indivíduos foi de 21,3%, enquanto quem tinha somente asma foi de 17,1%. O risco de exacerbação de sintomas de asma, no grupo de pacientes que apresentavam manifestações clínicas de rinite e asma, foi 2,35 vezes maior naqueles que tinham rinite alérgica não tratada ou descontrolada, em relação àqueles nos quais esses sintomas estavam controlados. O estudo sugere que a presença da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica resulta em maior número de crises de sibilância e em freqüentes visitas aos serviços de urgência. O controle dos sintomas nasais seria uma estratégia para reduzir os custos dos serviços de saúde, com interferência na economia do país, uma vez que absenteísmo ao trabalho está associada tanto ao próprio paciente, como aos pais de crianças com essas condições [13].

Kocevar et al realizaram estudo de coorte retrospectivo na Noruega e observaram que entre 2961 menores de 15 anos com asma, 28,8% referiam também ter sintomas de rinite. Naqueles que apresentavam a Síndrome Alérgica Respiratória Crônica, o risco de um novo internamento foi mais de 1,5 vezes nesses pacientes do que naqueles que não tinham essa condição. Os pacientes com essa síndrome, tinham significativo aumento no número de dias de internação, quando comparado com aqueles sem sintomas nasais [76].

Importantes fatores envolvidos na fisiopatologia de ambas as condições fortalecem a idéia de que rinite alérgica e asma têm um mecanismo imunopatogenético comum [78,

79,80,81]. O efeito no trato respiratório inferior de uma respiração inadequada, em que o nariz não realiza adequadamente suas funções, tem sido descrita em estudos experimentais de broncoprovocação induzida por exercício. Em um interessante estudo, Welber et al avaliaram a presença de broncoespasmo induzido por exercício entre os atletas olímpicos dos EUA, nas Olimpíadas de 1998, estando à incidência de broncoespasmo induzido por exercício presente em 23% dos atletas [82].

Estudos sugerem que repetidas e prolongadas exposição das vias aéreas ao ar em baixas condições de filtração, umidificação e aquecimento podem levar a desordens funcionais e inflamatórias e induzir remodelamento das vias aéreas, como foi sugerido por Karjalainen et al através de exposições repetidas e prolongadas das vias aéreas de forma inadequada resultando, com o tempo, em um remodelamento das vias aéreas [83].

Apesar da diferente origem embriológica, existem importantes semelhanças entre o nariz e os pulmões. Em pessoas saudáveis, as mucosas do nariz e brônquios têm uma estrutura semelhante, constituída de um epitélio colunar pseudoestratificado ciliar, e devido a presença, nas submucosas, de glândulas mucosas, vasos sanguíneos, tecido conectivo, nervos e células inflamatórias [21, 26, 84], representadas por eosinófilos, mastócitos, linfócitos T e células da linhagem monocítica. Em 1992, foi sugerido que o remodelamento brônquico seria um componente essencial da asma, sendo um processo complexo que envolve fatores inflamatórios, resultando em modificações estruturais ou funcionais [20, 29, 85]. Remodelamento é um modo de reparação a um dano em todos os órgãos, representando um processo dinâmico no qual associa produção e degradação de matriz, em reação a um insulto inflamatório, levando a um processo de reconstrução normal (semelhante ao tecido lesado) ou patológico (modelo diferente). Embora pareça que alguns componentes do remodelamento são constitucionais e podem ser geneticamente dirigidos, é o resultado final entre a inflamação inicial e o dano tissular subsequente. Essas células inflamatórias e seus mediadores são responsáveis pela lesão e alteração na integridade epitelial, anormalidade no controle neural autonômico do tônus da via aérea, hipersecreção de muco, mudanças na função mucociliar e aumento da reatividade do músculo liso da via aérea inferior [29, 30, 86].

Os principais componentes do remodelamento brônquico na asma são: alteração do depósito/degradação de componentes da matriz extracelular, neovascularização da submucosa, hiperplasia e hipertrofia do músculo liso, hiperplasia das glândulas mucosas, hiperplasia de células caliciformes e alterações do epitélio brônquico. Provocando uma alteração permanente que resultará em sintomas mais severos tanto mais intenso seja o dano [29,30].

A unidade trófica mesenquimal epitelial existe na rinite, mas o dano epitelial é mínimo e a membrana basal reticular aparentemente não parece estar espessada [29].

Uma outra condição que fortalece a hipótese de inter-relação entre rinite e asma é a semelhança do infiltrado inflamatório observado nas duas doenças, embora a intensidade da inflamação seja variável. Essas informações foram sugeridas por estudos de naso e broncoprovocação com alérgenos. Nos pacientes com asma moderada e grave, observa-se que o infiltrado eosinofílico é mais intenso no brônquio que no nariz, enquanto pacientes com quadros leves têm infiltrado eosinofílico semelhante em ambos os sítios. Pacientes com asma apresentam espessamento da membrana basal, hipertrofia da musculatura lisa e extensa descamação epitelial, enquanto o epitélio daqueles que têm apenas rinite é menos danificado [29].

Braunstahl et al. estudaram oito pacientes não-asmáticos e sem hiperreatividade brônquica, que referiam sintomas de rinite alérgica a gramíneas, foram realizadas biópsias nasais e brônquicas antes e após testes de broncoprovocação segmentar. Após a estimulação alérgica, foi constatada a presença de infiltração eosinofílica, observada também em outros segmentos obstrução brônquica e alterações clínicas. De modo semelhante, foi observado na mucosa nasal um aumento da infiltração eosinofílica, de eotaxina, interleucina 5 e GM-CSF, que foram detectadas em maiores concentrações no sangue periférico.

Houve correlação entre os escores clínicos nasais e brônquicos. Esses resultados sugerem que há ativação sistêmica dos eosinófilos, em relação a sua migração ao longo da mucosa do trato respiratório superior e inferior [87].

Posteriormente, esse grupo demonstrou que, naqueles mesmos pacientes, o teste de broncoprovocação desencadeou, no sangue periférico, uma diminuição dos basófilos circulantes, provavelmente, devido a migração dessas células para as mucosas nasais e brônquicas, onde sofreram degranulação e aumento de interleucina 5, ao passo que, nas vias aéreas inferiores, houve aumento de basófilos. No nariz, por outro lado, verificou-se degranulação de mastócitos e aumento de basófilos, possivelmente, provenientes do sangue periférico. Nesse estudo, a dose de alérgenos utilizada no experimento foi superior àquela encontrada em condições usuais de exposição, sendo pouco provável que esses mesmos alérgenos, tenham atravessado a mucosa brônquica. Admite-se como hipótese que a reação inflamatória local seja acompanhada de uma outra envolvendo o conjunto das vias aéreas, reação esta que seria facilitada pelo transporte de células e mediadores pela via sanguínea, secundária a um fenômeno de caráter sistêmico. Concluíram que houve uma resposta inflamatória em todo o trato respiratório nesses últimos pacientes, ao passo que, nos

pacientes do grupo controle, sem asma ou rinite, estas alterações não foram observadas. [88].

Braunstahl et al estudaram um grupo de 18 pacientes sem asma, mas com rinite alérgica e submeteu-os à provocação nasal com antígeno. Através de biópsia nasal e brônquica realizadas 24 horas após estimulação nasal, detectaram um aumento de eosinófilos e de moléculas de adesão nas mucosas nasal e brônquica e na lâmina própria, após o teste de rinoprovocação nos pacientes com rinite. Reforçando a hipótese de que o contato com um antígeno pelo trato respiratório superior provoca inflamação também na via aérea inferior [89].

Vários mecanismos têm sido propostos para explicar a inter-relação entre o nariz e o brônquio como os pilares da síndrome alérgica respiratória crônica, o que tem motivado muitas revisões na literatura. [8, 11, 29,21,28,25,85].

As evidências da integração do sistema respiratório são:

-Reflexo nasobronquico. A inervação sensorial aferente no nariz é conduzida pelo nervo trigêmio, por fibras parassimpáticas eferentes e parte do nervo *vidiano*. As vias aéreas inferiores recebem inervação aferente e eferente através do n. vago. No brônquio, o n. parassimpático regula o tônus da musculatura lisa [85]. Estimulações mecânicas e químicas de receptores nas vias respiratórias altas produzem sibilância, tosse ou broncoconstrição, evitando a entrada de alérgenos ou irritantes nas vias aéreas inferiores. Isto foi primeiro observado em animais por Kaufman em 1969, após provocação nasal através de aerossol com cristais de sílica. Em 1977 e 1978, Straus et al observaram que exposição da mucosa nasal ao frio pode resultar em broncoconstrição e hiperreatividade brônquica em pacientes com asma. Corren et al (91) demonstraram aumento da hiperreatividade brônquica 30 minutos após provocação nasal, sugerindo o mecanismo reflexo nasobronquico. A broncoprovocação em pessoas com rinite alérgica provoca degranulação dos macrófagos após 24 horas, mas não 1h após. Isso sugere que o mecanismo de reflexo neural tenha uma pequena contribuição na interação naso- brônquica [85, 88, 91].

-Obstrução nasal - No processo da respiração, o nariz e os pulmões estão anatômica e fisiologicamente envolvidos. O nariz retém as partículas sólidas, filtra, aquece e umidifica o ar inspirado através do contato do ar inalado com a mucosa nasal. É uma importante barreira imunológica, por ser o primeiro órgão encontrado por microorganismos que penetram as vias aéreas [21,30]. Condições patológicas no nariz que comprometam essas

funções, aumentam a exposição das vias aéreas inferiores aos alérgenos, podendo as mudanças inflamatórias nasais determinar hiperreatividade brônquica [20,27,30,85].

-Drenagem pós-nasal de mediadores inflamatórios – O sistema mucociliar é um importante mecanismo capaz de regular as condições das vias aéreas, removendo partículas inaladas presentes no nariz, tuba de Eustáquio, seios paranasais, árvore traqueobrônquica e faringe. Na rinite alérgica e sinusite, as secreções nasais contendo células e mediadores inflamatórios podem ser aspiradas, sendo responsáveis pelo envolvimento inflamatório das vias aéreas inferiores [30, 89, 90]. A aspiração ocorre em pessoas com alteração no estado de vigília e do reflexo da tosse, particularmente à noite, ocasionando deterioração da função pulmonar e aumento da hiperreatividade brônquica. Essa hipótese foi demonstrada em um estudo de Bardin et al, em 1990, necessita porém, de mais pesquisas que corroborem com a mesma [21, 90].

-Disseminação sistêmica de mediadores - Eosinofilia é comum em indivíduos com asma e rinite. Por meio de provocação nasal com metacolina em asmáticos com rinite, observou-se um aumento na resistência das vias aéreas inferiores, revertida com aplicação nasal de fenilefrina, sugerindo o papel de mediadores sistêmicos na indução dessa resistência [85]. Braunstahl et al conforme comentado anteriormente, também demonstraram em biópsia da mucosa nasal e brônquica 24h, após provocação nasal com alérgenos, que houve aumento dos eosinófilos e das moléculas de adesão intercelular e molécula de adesão vascular, em ambas as mucosas [89].

-Remodelamento das vias aéreas – Remodelamento significa modelar novamente de forma diferente da original ou reconstruir. Remodelamentos estão presentes em tecidos inflamados como o que ocorre nas mucosas das vias aéreas de pacientes com rinite e asma. . Pode ser constitutivo, mas parece estar aumentado pela inflamação. Nos indivíduos com rinite alérgica e asma, o remodelamento nasal é evidente, embora no nariz seja menos intenso que no brônquio. Essas diferenças entre as vias aéreas alta e baixa podem ser consideradas como conseqüente a diferente origem embriológica desses órgãos [30].

Na asma é admitido que em adição ao processo inflamatório clássico mudanças estruturais estejam também presentes nas vias aéreas. Essas alterações podem ser explicadas de um lado pela atividade secretora das glândulas mucosas, e por outro, devido aos genes de diferenciação embriológica que podem persistir no nariz e brônquio e serem re-expressados na asma e rinite alérgica [20, 29, 30].

Os eosinófilos são considerados os responsáveis pelas mudanças estruturais nas mucosas das vias aéreas, com origem na degranulação de produtos citotóxicos das células epiteliais. Os principais componentes do remodelamento brônquico na asma são: alteração do depósito/degradação de componentes da matriz extracelular, neovascularização da submucosa, hiperplasia e hipertrofia do músculo liso, hiperplasia das glândulas mucosas, hiperplasia de células caliciformes e alterações do epitélio brônquico, provocando uma alteração permanente que resultará em sintomas mais severos, tanto mais intenso seja o dano. Alguns autores demonstraram que o remodelamento das vias aéreas inferiores pode ser detectado tanto nos pacientes com rinite isolada quanto nos pacientes com rinite e asma.[20,29,30,94,95].

Novos estudos são necessários para caracterizar esse processo na mucosa nasal.

-Benefício Cruzado da Terapia Medicamentosa - Alguns estudos têm demonstrado o efeito benéfico sobre os sintomas de asma do uso de corticóide tópico nasal para controle da rinite. Rinite e asma são tratadas como doenças separadas, mas muitos estudos têm investigado o efeito do tratamento nasal no controle dos sintomas de asma, observando que o tratamento tópico com corticóide nasal tem reduzido os sintomas das vias aéreas inferiores. Foi demonstrado que o tratamento adequado de rinite reduz a frequência de exacerbações dos sintomas de asma, diminuindo as idas aos serviços de emergência e do número de dias de internamentos [13, 14, 90, 93]

-Envolvimento da medula óssea na imunopatologia de Rinite e Asma como uma doença sistêmica – Ibiapina et al em recente revisão citam que, na asma, a inflamação brônquica é mediada, principalmente, pelo linfócito *T helper 2* (Th2) que secreta *citocinas*, envolvidas na inflamação alérgica, além de estimuladores de linfócito B que são responsáveis pela produção de IgE e de outros anticorpos. Os linfócitos *T helper 1* (Th1) produzem, predominantemente *interferon gama* e *interleucina 2*. As citocinas Th1 inibem as células Th2 e ocorrendo também o inverso. O desequilíbrio neste balanço de compostos pode explicar a fisiopatologia do processo inflamatório [20].

Considerações finais

Rinite alérgica e asma são condições crônicas extremamente comuns em pediatria e, frequentemente, ocorrem em um mesmo paciente como se tem observado em numerosos estudos epidemiológicos.

Nos últimos dez anos, a descrição de um processo inflamatório único envolvido na fisiopatologia de ambas, os diversos estudos mostrando o controle dos sintomas de asma em pacientes tratados para rinite com corticóides nasais e as evidências de remodelamento das vias aéreas e do envolvimento sistêmico na fisiopatologia dessas manifestações clínicas, fazem surgir o conceito de que estamos nos referindo a uma mesma doença “A Síndrome Alérgica Respiratória Crônica”.

Muitos estudos de revisão da literatura têm tentado esclarecer este novo paradigma da *unicidade das vias respiratórias*, sendo o ponto de partida a revisão realizada por Mygind e Dahl intitulada: *The nose and paranasal sinuses in asthma*; Allergy em 1999, o que em 2001 resultou na iniciativa ARIA, coordenada por Bousquet.

Autores brasileiros também têm contribuído na construção desse novo paradigma, como a publicação de Camargos et al, em 2002, cujo título bem reflete o atual momento dessa hipótese: *Asma e rinite alérgica como expressão de uma única doença: um paradigma em construção*. Em recente publicação no *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, Ibiapina et al também questionam ser rinite, sinusite e asma doenças indissociáveis.

Atualmente, percebe-se que o conceito de rinite alérgica e asma como duas doenças distintas ainda existe, sendo ainda considerada rinite o fator de risco mais importante para asma. Essa hipótese, no entanto, está sendo gradativamente modificada, e as evidências parecem indicar na direção de que, quando nos referimos aos sintomas nasais e ou pulmonares, estamos nos referindo às manifestações em sítios distintos de uma única doença. Porém, este ainda não é consenso aceito por toda comunidade científica. Esta é então uma fase de transição, onde ainda se confundem os dois paradigmas, sendo o da doença única o predominante.

Esse conhecimento dos sintomas nasais e pulmonares como manifestações de uma mesma doença respiratória, é de extrema relevância no exercício diário da prática pediátrica, pois o reconhecimento precoce dessa condição possibilitará ao médico intervir de forma adequada e precoce, interferindo de forma mais ampla, evitando a evolução para as formas mais graves da doença e ajudando de forma positiva na qualidade de vida desses indivíduos.

Referências

1. Strachan D., Sibbald B; Weiland S; Ait Khaled N; Anabwani; Anderson HR; Ascher MI; Beasley R; Björkstén B; Burr M; Clayton T; Crane J; Elwood P; Keil U; Lai; Mallol J; Martinez F; Mitchell E; Montefort S; Pearce N; Robertson C; Shah J; Stewart A; von Mutius E; Williams H. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
2. Asher M; Montefort S; Björkstén B; Lai CKW; Strachan DP; Weiland SK; Williams H; and the ISAAC Phase Three Study Group. 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* 2006; 368: 733-43.
3. Weiss K; Sullivan SD; The health economics of asthma and rhinitis. I. Assessing the economic impact; *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107 : 3-8
4. Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; Nov;108(5 Suppl):S147-334
5. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication (GINA) Revised 2006
6. Pawankar R; Allergic Rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome ?; *Clinical and Experimental Allergy*; 2006; 36; 1-4
7. Guerra S; Sherrill D. L.; Martinez F D.; Barbee R. A.; Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma; *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-25.
8. Bugiani M.; Carosso A.; Migliore E.; Piccioni P.; Corsico A.; Olivieri M.; Ferrari M.; Pirina P.; Allergic rhinitis and asthma comorbidity in a survey of young adults in Italy; *Allergy* 2005; 60: 165-70.
9. Fernandez-Mayoralas DM; Caballero JM; Álvarez GM; Association between atopic dermatitis, allergic rhinitis and asthma in schoolchildren aged 13-14 years old. *An Pediatr(Barc)* 2004; 60: 236-42.
10. Grossman J. One airway, One disease; *chest*.1997; 111 (2 Suppl):11 S-16S. *Eur. Respir J* 1997; 10: 354-360.
11. Guerra S; Sherrill D. L.; Martinez F D.; Barbee R. A.; Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma; *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-25.
12. Casele T B; Dykewicz M S; Clinical Implications of the Allergic Rhinitis-Asthma Link; *The American Journal of the Medical Sciences*; 2004; 327; 127-38.

13. Corren J; Manning B E; Thompson S F; Hennessy S; Strom B L; Rhinitis therapy and the prevention of hospital care for asthma: a case-control study. *J. Allergy Clin Immunol.* 2004; 415-19.
14. Thomas M; Kocevar V S; Zhang Q; Yin D D; Price D; Asthma- Related Health Care Resource Use Among Asthmatic Children With and Without Concomitant Allergic Rhinitis; *Pediatrics.* 2005; 115; 129-34.
15. Bousquet J, Gaugris S, Kocevar VS, Zhang Q, Yin DD, Pólos PG, Bjermer L; Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trials; *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 723-7
16. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras. Pneumol.* 2006; 32 (Suppl 7): S 447-74
17. Benedictis FM, Bush A. Rhinosinusitis and Asthma: Epiphenomenon or Causal Association? *Chest* 1999; 111:550-6
18. Annesi-Maesano I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics. *Allergy* 1999; 54 (Suppl 57): 7-13.
19. Álvarez MJ, Olaguíbel JM, Lasa E, Arroabarren E, Gómez A, Gómez B, Dela rinitis al asma :?uma o dos enfermedades?; *Na. Sis. Sanit. Navar*, 2003;26(supl. 2): 49-55.
20. Ibiapina CCo Sarinho E, da Cruz Filho AAS ,Camargos PAM. Rhinitis, Sinusitis and Asthma: hard to dissociate? *J Bras Pneumol.* 2006; 32: 357-6
21. Serrano C, Valero A, Picado C; Rhinitis and Asthma: One Airway, One Disease; *Arch Bronconeumol.* 2005; 41: 569-78.
22. Sluder G. Asthma as a Nasal Reflex. *Jour A.M.A* 1919; 8: 590-2.
23. Irvin CG. Sinusitis and asthma: an animal model. *J. Allergy Clin Immunol.* 1992 :521-33.
24. Solé D, Camelo-Nunes I C, Wandalsen G F, Melo K C, Nasipitz C K; Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children?; *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16 : 121-25.
25. Benedictis FM; Miraglia del Giudice Jr M; Severini; Bonifazi F. Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease; *Pediatric Respiratory Reviews* 2001; 2: 358-64
26. Bousquet J,Vignola AM, Demoly P; Links between rhinitis and asthma; *Allergy* 2003;58: 691-706.

27. Camargos PAM; Rodrigues MESM, Solé D, Scheinmann P. Asthma and allergic rhinitis as symptoms of the same disease: a paradigm under construction. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (Suppl 2): S123-28.
28. Togias A; Rhinitis and asthma : Evidence for respiratory system integration; *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:1171-83.
29. Bousquet J; Jacquot W; Vignola M; Bachert C; Cauwenberge PV; Allergic rhinitis: A disease remodeling the upper airways?; *J. Allergy Clin. Immunol*, Jan 2004; 43-49.
30. Watelet JB, Van Zele T, Gjomarkaj M, Canonica GW, Dahlen SE, Fokkens W, Lund VJ, Scadding GK, Mullol J, Papadopoulos N, Bonini S, Kowalski ML, Van Cauwenberge P, Bousquet J; GA(2)LEN Workpackage Members 2.7. Tissue remodelling in upper airways: where is the link with lower airway remodelling? *Allergy.* 2006; 61: 1249-58
31. Austin JB, Kaur B, Anderson HR, Burr M, Harkins LS, Strachan DP, Warner JO. Hay fever, eczema, and wheeze: a nationwide UK study (ISAAC, international study of asthma and allergies in childhood). *Arch Dis Child.* 1999; 81: 225-30
32. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén, Burr M, Keil U, Anderson HR, Burney P, on behalf of the ISAAC Steering Committee and European Community respiratory Health Survey, Comparison of asthma prevalence in ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J* 2000; 16: 420-26.
33. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma in childhood (ISAAC) rationale and methods. *Eur. Respir J*, 1995;8; 483-91.
34. Maia J G S, Marcopito L F, Amaral A N, Tavares B F, Lima e Santos F A N. Prevalência de asma e sintomas asmáticos em escolares de 13 e 14 anos de idade. *Rev Saúde Pública* 2004; 38(2): 292-9.
35. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butier N, Britto W. Investigation into the increase in hay fever and eczema at 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *Br Med J.* 1997; 315:717-21.
36. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Takken-Sahli K, Neu U, Stricker T, Varonier HS, Wüthrich B, Sennhauser FH, and Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory symptoms with respect to Air Pollution (SCARPOL) team; No further increased in asthma, hay fever and atopic sensitization in adolescents living in Switzerland; *Eur. Respir J* 2004; 23: 407-13.

37. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee; Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic Rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC; *The Lancet* 1998; 351: 1225-32.
38. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Eur. Respir J.* 1998; 12 :315-35
39. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP, and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group; *Eur Respir J* 2004; 24:406-12.
40. International Study Asthma and Allergies in Childhood- Phase Three Manual –Auckland, New Zealand July 2000
41. Leung R, Wong G, Lau J, Ho A, Chan JKW, Choy D, Douglass C, Lai CKW; Prevalence of asthma and allergy in Hong Kong schoolchildren: an ISAAC study; *Eur Respir J* 1997;10:354-60
42. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC- Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)- Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82.
43. Mygind N; Dahl R. The nose and paranasal sinuses in asthma. *Allergy* 1999; (54 Suppl 57): 5-159.
44. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC- Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)- Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82: 341-6.
45. Fiore RW, Comparsi AB, Reck CL, Oliveira JK, Pampanelli KB, Fritscher CC Asthma and atopy prevalence in a group of students from Porto Alegre, Rio Grande do Sul *J Pneumol* 2001; 27: 237-242.
46. Riedi CA, Rosario NA, Ribas LF, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, Reisdorfer S, Bousquet J, Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA); Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenager *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2005;15: 183-8.
47. Arnedo-Pena A; García-Marcos L; Blanco-Quirós A; Gimeno AM; Ontoso IA, Díaz CG; Vázquez CD; Busquets-Monge R; Suárez-Varela MM; Garrido JB; Varela ALS; Andoin NG. Time trends and geographical variation in the prevalence

- of symptoms of allergic rhinitis in 6-7-year-old children from eight areas of Spain according to the ISAAC. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 490 – 495
48. García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, Arnedo Pena A, Monge RB, Suárez-Varela RB, Varela ALS, Cabanillas PG, Garrido JB. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain *Allergy*. 2004 ;59(12):1301-7.
 49. Lee S-L; Wong W; Lau Y-L; Increasing prevalence of allergic rhinitis but not asthma among children in Hong-Kong from 1995 to 2001 (Phase 3 International Study of Asthma and Allergies in Childhood); *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 72-78.
 50. Arnedo-Pena A, Garcia-Marcos L, Garcia Hernandez G, Aguinagua Ontoso I, Gonzalez Diaz C, Morales Suarez-Varela M, Dominguez Aurrecoechea B, Busquets Monge R, Blanco Quiros A, Batlles Garrido J, Miner Kanflanka I, Lopez-Silvarrey Varela A. Time trends and geographical variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinitis in 6-7-year-old children from eight areas of Spain according to the ISAAC. *An Pediatr (Barc)*. 2005 Mar;62: 229-36
 51. Quah B S, Wan-Pauzi I, Ariffin N, Mazidah A R; Prevalence of asthma, eczema and allergic rhinitis: Two surveys, 6 years apart, in Kota Bharu, Malaysia; *Respiratology*. 2005; 10:244-49
 52. Caussade L S, Valdívía G, Navarro H, Pérez E, Aquevedo A, Sánchez I, Risk factors and prevalence of allergic rhinitis among Chilean children *Rev Med Chil*. 2006 ; 134;4: 456-64.
 53. Wang XS, Tan TN, Shek LPC, Chng SY, Hia CPP, Ong NBH, Ma S, Lee BW, Goh DYT, the prevalence of asthma and allergies in Singapore; data from two ISAAC surveys seven years apart. *Arch Dis Child* 2004; 89:423-26.
 54. Demir AU; Karakaya GB; Bozkurt B; Sekerel BE; Kalyoncu AF; Asthma and allergic disease in schoolchildren: Third cross-sectional survey in the same primary school in Ankara , Turkey; *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15: 531-38
 55. Solé D, Yamada E, Vanna 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 schoolchildren. *J Investigat Allergol Clin Immunol*. 2000; 11;123-8
 56. Solé D, Camelo-Nunes I C, Vana A T, Yamada E, Werneck F, Freitas L S, Sologuren M J, Brito M, Rosário Filho N A, Stein R T, Naspitz C K; Prevalence of

- rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergol et Immunopathol* 2004; 32(1):7-12.
57. Borges WG, Burns DAR, Felizola MLBM, Oliveira BA, Hamu CS, Freitas VC, Prevalence of allergic rhinitis among adolescents from Distrito Federal, Brazil: comparison between ISAAC phases I and III; *J Pediatr (Rio J)*, 2006;82 ;2: 137-43.
 58. Britto M, Bezerra P G M, Brito R C C M, Rego J C, Burity E F, Alves J G B. Asthma in schoolchildren from Recife, Brazil. Prevalence comparison: 1994-95 and 2002; *J Pediatr (Rio J)*.2004; 80:391-400.
 59. Sologuren M J J, Silveira H L, Calil Jr J A, Associação entre asma, rinite alérgica e eczema, utilizando-se o protocolo ISAAC. *Rev.Bras.Alerg.Imunopatolog*.2000; 23:111-17.
 60. Solé D, Camelo-Nunes IC, Rosário NA, Freitas LS, Britto M, Melo K, et al. Prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis, atopic eczema among Brazilian adolescents. Comparison between ISAAC phases I and III. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:1030
 61. Duhme H, Weiland S K, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and Allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase 1 protocol. *Eur Respir J* 1998; 11: 840-847.
 62. Kim Y-K.;Chang Y-S.; Lee M-H.; Bae J-M.; Hong S-C.; Jee Y-K.; Chun B-R.;Cho S-H.; Min K-U.; Kim Y-Y.; Role of environmental exposure to spider mites in the sensitization and the clinical manifestation of asthma and rhinitis in children and adolescents living in rural and urban areas.; *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 1305-1309.
 63. Kaur B, Anderson H R, Austin J, Burr M, Harkins L S, Strachan D P, Warner J O. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis, and treatment in 12-14 year old children across Great Britain (international study of asthma and allergies in childhood, ISAAC UK. *BMJ* 1998; 316: 118-124.
 64. -Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F, on behalf of the European Community respiratory Health Survey; Perennial rhinitis : An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects; *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:301-4
 65. Leynaert B, Neukirch C, Kony S, Guénégou A, Bousquet J, Aubier Neukirch F, on behalf of the European Community respiratory Health Survey; Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population-based study; *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 86-96

66. Camelo-Nunes I.C.; Solé S.; Naspitz C.K.; Fatores de risco e evolução clínica da asma em crianças ; *Jornal de Pediatria*; 1997;73; 3: 151-160.
67. Ferrari FP.; Rosário Filho N A.; Ribas L F O.; Calfele L G.; Prevalence of asthma in schoolchildren in de Curitiba- ISAAC. *J Pediatr (Rio J.)*; 1998; 74: 299-305
68. Chatkin MN; Menezes AMB; Pevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. *J. Pediatr (Rio J.)*2005; 81:411-6.
69. Cuttitta G. ; Cibella F.; Grutta S. L.; Hopps M.R.; Bucchieri S.; Passalacqua G.; Bonsignore G.; Non- specific bronchial hyper-responsiveness in children with allergic rhinitis: Relationship with the atopic status; *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14: 458-463
70. Peroni D G.; Piacentini G. L.; Alfonsi L.; Zerman L.; Di Blasi P.; Visona G.; Nottegar F.; Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors; *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 1349-1354.
71. Sherril D. L.; Guerra S.; Minervini M.C.; Wright A.L.; Martinez F.D.; The relation to recurrent cough and wheezing: A longitudinal study.; *Respiratory Medicine* 2005; 99:1377-1385.
72. Solé D,Vanna AT, Yamanda E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: Validation of asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 376-82
73. Esteves PC, Trippia SG, Rosário Filho NA, CaleffeLG Validation of ISAAC questionnaire for perennial and seasonal allergic rhinitis in Curitiba *Rev. Bras Alerg Immunopatol* 1999 ; 22: 106-113
74. Vanna A T, Yamanda E, Arruda L K, Naspitz C K, Solé D; Internaational Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Validation of the Rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil; *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12: 95-101.
75. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. ISAAC Phase One Study Group. *Eur Respir J.* 2001; 17: 436-43.
76. Kocevar V S; Thomas III J; Jonson L; Valorvirta E; Kristensen F; Yin D D; Bisgaard H; Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway; *Allergy* 2005; 60: 338-42.

77. Hanes LS, Issa E, Proud D, Togias A, Stronger nasal responsiveness to cold air in individuals with rhinitis and asthma, compared with rhinitis alone, *Clinical and Experimental Allergy*, 2006;36:26-31
78. Lack G. Pediatric allergic rhinitis and comorbid disorders. *J Allergy Clin Immunol*. 2001 Jul;108(1 Suppl):S9-15
79. Corren J; The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma; *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: S 352-.
80. Leynaert B; Neukirch F; Demoly P; Bousquet J; Epidemiologic evidence for asthma. And rhinitis comorbidity; *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S201-5.
81. Shimojo N; Suzuki S; Tomiita M; Inoue Y; Nakano K; Kohno Y; Allergic rhinitis in children : association with asthma; *Clin Exp All Rev* 2004; 4:21-25.
82. Welber R L, Rundell KW, Szmedra L, Jenkinson D M, Lim J, Drake SD; Incidence of exercise-induced bronchoespasm in Olympic winter sport athletes *Med Sci Sports Exerc* 2000; 32: 732-737
83. Karjalainen, EM, Laitinen A, Sue-Chu M, Altraja A, Biermer L, Laitinen LA; Evidence of Airway Inflammation and Remodeling in Ski Athletes with and without Bronchial Hyperresponsiveness to Methacholine; *Am J Respir Crit Care Med*;2000;161:2086-2091
84. Jing LI, Hong-Ju W, Chun Z, Bao-quing S, Nan-shan Z, Link between rhinitis and asthma. *Clin Med J*, 2006; 119: 676-83.
85. Braunstahl GJ, Fokkens WJ, Overbeek SE, Kleinjan A, Hoogsteden HC, Prins JB. Mucosal and systemic inflammatory changes in allergic rhinitis and asthma: a comparison between upper and lower airways *Clin Exp Allergy*. 2003; 33: 579-87
86. Boulay ME; Boulet L P; The relationships between atopy, rhinitis and asthma: pathophysiological considerations; *Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology* 2003; 3: 51-55
87. 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.
88. Braunstahl GJ, Overbeek SE, Fokkens WJ, Kleinjan A, McEuen AR, Walls AF, et al. Segmental bronchoprovocation in allergic rhinitis patients affects mast cell and basophil numbers in nasal and bronchial mucosa. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(5):858-65. Comment in: *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164: 726-7

89. 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.
90. Thomas M Allergic rhinitis: evidence for impact on asthma. BMC Pulmonary Medicine. 2006 ,6 (Suppl I): S4.
91. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen J Allergy Clin Immunol. 1992 Feb;89(2):611-8
92. Bardin PG, Van Heerden BB, Joubert JR Absence of pulmonary aspiration of sinus contents in patients with asthma and sinusitis J Allergy Clin Immunol. 1990 ;86: 82-8.
93. Polosa R, Al-Delaimy W, Russo C, Piccillo G, Sarva M, Greater risk of incident asthma cases in adults with Allergic Rhinitis and effect of Allergen Immunotherapy: A Retrospective Cohort Study. Respir Res. 2005; 6: 153
94. Vignola AM, Mirabella F, Costanzo G, Di Giorgi R, Gjomarkaj M, Bellia V, Bonsignore G. Airway remodeling in asthma. Chest. 2003;123(Suppl): 417S-22S. Review
95. Braunstahl GJ, Fokkens W. Nasal involvement in allergic asthma. Allergy. 2003 ;58:1235-43. Review

Artigo Original

Prevalência da associação rinite Alérgica/Asma e o impacto na gravidade da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica em adolescentes na cidade de Recife.

Resumo

Introdução - Rinite e asma são problemas freqüentes em todas as idades. Atualmente, acredita-se que a associação rinite/asma no mesmo indivíduo está relacionada a um quadro clínico mais grave, a chamada Síndrome Alérgica Respiratória Crônica.

Objetivo - Determinar a prevalência da associação rinite alérgica/asma em adolescentes, analisar se a gravidade da asma é maior entre os asmáticos portadores de rinite alérgica e avaliar se os adolescentes reconhecem ser portadores de rinite.

Métodos- Realizou-se um estudo do tipo corte transversal com dois componentes: um estudo de prevalência e um estudo entre casos (presença de rinite), com um grupo de comparação (ausência de rinite) a partir de informações dos questionários aplicados na fase3 do ISAAC, no ano de 2002, na cidade do Recife.

Resultados - Foi observada prevalência de rinite alérgica/asma em 5,1% dos adolescentes (48/940; IC 95%: 3,8 %- 6,6%), de asma em 10,9% (103/940; IC 95%: 9,1%-13,1%) e de rinite alérgica em 9,7% (91/940; IC 95%: 7,9%- 13%). Entre os adolescentes asmáticos, 31,8% (48/151) apresentavam rinite dos quais 81,3% (39/48) tinham *asma persistente*. Não reconheciam os sintomas de rinite 65,1% (86/132) dos adolescentes com rinite diagnosticada.

Conclusão – Observou-se que em nosso meio a Síndrome Alérgica Respiratória Crônica é freqüente e está associada à maior gravidade dos sintomas de asma. O fato dos adolescentes não reconhecerem os sintomas de rinite reflete, como se tem observado o subdiagnóstico, que pode ter como repercussão a não-valorização dos sintomas e, conseqüentemente, o tratamento inadequado.

Palavra chave: Rinite, asma, prevalência, adolescente

Prevalence of allergic rhinitis/asthma and their relationship to the gravity of the Chronic Respiratory Allergy Syndrome in adolescents in city of Recife.

Abstract

Introduction – Rhinitis and asthma are common to all age groups. Currently, it is believed that the rhinitis/asthma association in the same individual is related to a more serious clinical image, called Chronic Respiratory Allergy Syndrome.

Objective – To determine the prevalence of allergic rhinitis/asthma association in adolescents; to analysis whether the gravity of the asthma is greater among asthmatics with allergic rhinitis and to assess if the adolescents are aware of being carriers of rhinitis.

Methods – A cross-sectional study type was carried out, with two components: a study on prevalence and a study between cases (presence of rhinitis) and a comparison group (absence of rhinitis), based on information from questionnaires applied in phase 3 of ISAAC, in the year 2000, in the city of Recife.

Results – Prevalence of allergic rhinitis/asthma was observed in 5.1% of the adolescents (48/940; IC 95%: 3.8 % - 6.6%), asthma in 10.9% (103/940; IC 95%: 9.1%- 13.1%) and allergic rhinitis in 9.7% (91/940; IC 95%: 7.9%- 13%). Among the asthmatic adolescents 31.8% (48/151) presented rhinitis, of whom almost 81.3% (39/48) had *persistent asthma*. 65.1% (86/132) of the adolescents with diagnosed rhinitis were unaware of the symptoms of rhinitis.

Conclusions – Observed that in our midst the Chronic Respiratory Allergy Syndrome is frequent, and is associated to the more serious gravity of asthma symptoms. The fact of the adolescents being unaware of the rhinitis symptoms reflects, in the sub-diagnosis that can have as a repercussion the non-valorization of the symptoms and consequently, inadequate treatment.

Keywords: Rhinitis, asthma, prevalence, adolescents.

Prevalência da associação rinite Alérgica/Asma e o impacto na gravidade da

Síndrome Alérgica Respiratória Crônica em adolescentes na cidade de Recife.

Introdução

A associação entre rinite e asma foi, inicialmente, descrita no século II DC, quando Galeno relatou a existência, em pacientes asmáticos, de “desordens” nas vias aéreas superiores e referiu que era “necessário limpar as secreções das fossas nasais para permitir uma boa passagem do ar para o trato respiratório inferior” [1,2]. Após essa referência histórica, a associação entre sintomas nasais e asma não foi descrita por séculos, somente emergindo, quando alguns estudos demonstraram que a broncoconstrição poderia ser desencadeada por estímulo nasal [1].

Em 1919, Sluder [3] sugeriu a existência de um reflexo sinonasalbrônquico, manifestado por broncoconstrição, devido à ativação do arco neural aferente vagal do trigêmio, a partir de estimulação nasal. Em 1992, Irvin [4] sugeriu que a hiperresponsividade das vias aéreas na sinusite poderia ser causada pela ativação de um reflexo faringobrônquico, o que corroborava a hipótese previamente levantada por Sluder [3].

Há aproximadamente seis décadas, tem sido registrada na literatura a inter-relação entre rinite e asma, através de estudos fisiopatológicos, epidemiológicos e clínicos, o que forneceu as bases para a hipótese de que rinite seria fator de risco para o desenvolvimento da asma [5, 6, 7, 8, 9, 10]. No ano de 1999, Mygind e Dahl [2] coordenaram uma extensa revisão da literatura, com a participação de vários especialistas, cujo objetivo foi descrever os fenômenos moleculares e celulares que ocorrem no nariz e no pulmão e que contribuiria para a estruturação de um novo paradigma: o da *unicidade das vias aéreas* (2).

Em 2001, essa abordagem foi o foco de uma iniciativa conhecida como *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA) que foi adaptada para uso em diferentes países, cuja finalidade é fornecer um guia para orientação de especialistas, clínicos gerais e pediatras, atualizando os conhecimentos dos clínicos sobre a rinite alérgica e o seu impacto na asma [6].

Nos últimos dez anos, foi admitido que um processo inflamatório único explique as alterações fisiopatológicas observadas na rinite alérgica e na asma, fazendo surgir o

conceito de que se trata de uma mesma doença: a Síndrome Alérgica Respiratória Crônica [10, 11, 12, 13, 14, 15, 16].

Baseado no fato de que pacientes asmáticos com frequência apresentam sintomas de rinite, alguns autores [10,11], na última década, vêm sugerindo a hipótese de que a presença de doença respiratória baixa seja indicativa de doença alérgica respiratória crônica mais grave [17,32].

Ao longo dos anos, de acordo com os resultados de vários estudos multicêntricos, como o *The European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS); *International Study on Asthma and Allergy Asthma in Childhood* (ISAAC); *Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults* (SAPALDIA); *Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen* (SCARPOL), tornou-se possível comparar as prevalências das doenças alérgicas entre as diferentes regiões [18,19,20]. Evidências epidemiológicas têm consistentemente demonstrado a freqüente coexistência de asma e rinite alérgica em muitos pacientes sugerindo que os elos existentes não se devem ao acaso [8, 11, 21, 22].

O aumento na prevalência de asma e rinite alérgica foi atribuído a diversos fatores relacionados ao estilo de vida e exposição aos aeroalérgenos ambientais [23,24]. No Brasil, é observada uma variação significativa nas prevalências de rinite alérgica e asma nas diferentes cidades do país [23, 24,28] o que poderia ser atribuído a sua grande extensão geográfica, com condições climáticas e ambientais peculiares.

É importante determinar a freqüência dessa associação em nosso meio, tendo em vista que o reconhecimento da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica alerta ao médico quanto à existência de um grupo de pacientes de risco que necessitará de maiores cuidados. O inadequado controle dos sintomas de rinite alérgica em pacientes que tenham também sintomas de asma pode contribuir para o aumento na freqüência e gravidade das crises, dificultando o controle clínico, levando a uma maior necessidade do uso de drogas, quando comparado com indivíduos sem sintomas nasais [32].

O objetivo deste estudo foi determinar a prevalência da associação rinite alérgica e asma em adolescentes escolares, analisar se a gravidade da asma é maior entre os asmáticos portadores de rinite e avaliar se os adolescentes reconhecem que são portadores de rinite alérgica diagnosticada.

Métodos

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi idealizado para tornar possível comparar os resultados de estudos epidemiológicos sobre asma e doenças alérgicas entre vários centros, por meio da utilização de um vídeoquestionário e um questionário escrito, preenchido pelos responsáveis de crianças escolares entre seis e sete anos e pelo próprio adolescente quando a idade do entrevistado estava entre 13 e 14 anos [18]. Realizado em três fases, em vários países do mundo.

A primeira fase do estudo envolveu 463.801 adolescentes de 13 a 14 anos de 56 países, 304.796 crianças de seis a sete anos de 42 países, nesta fase o objetivo foi determinar a prevalência de asma e doenças alérgicas nos diversos centros onde foi realizado. A fase 2 foi conduzida foi realizada em 22 países, através da aplicação de um protocolo de estudo detalhado, para crianças de nove a onze anos, quanto à ocorrência e gravidade dos sintomas de asma, rinite alérgica e eczema atópico, com o objetivo específico de conhecer fatores de risco e fatores genéticos associados a essas doenças. Analisando-se a ação de fatores étnicos, ambientais, estilo de vida, variações climáticas e condições socioeconômicas envolvidos na etiologia das doenças alérgicas, entre as mais de 30.000 crianças que participaram dessa fase [18].

A fase 3 foi realizada para avaliar as mudanças temporais na prevalência dos sintomas analisados na fase 1 após sete anos, com o objetivo de verificar a hipótese que a prevalência de asma, rinoconjuntivite e eczema atópico estão aumentando em algumas, mas não em todas as regiões do mundo [18]. Foi realizado em 37 países para o grupo de seis-sete anos (193.404 crianças) e 56 países na faixa etária de 13-14anos (304.679 adolescentes), com uma taxa de retorno de questionário de 85% e 91% respectivamente.

Esse estudo foi realizado na cidade do Recife a partir das informações contidas nos questionários aplicados em 2002 da fase 3 do protocolo ISAAC.

O desenho do estudo foi do tipo corte transversal, com dois componentes: um estudo de prevalência e um estudo entre casos (presença de rinite) e um grupo de comparação (ausência de rinite).

O tamanho da amostra foi calculado *a posteriori*, através do *software* Epi-Info 6.0, com o objetivo de assegurar que o número de questionários disponíveis era suficiente para a realização deste estudo. Considerando a prevalência de rinite alérgica/asma 5,1%, uma variação em torno desta prevalência de 30%, um intervalo de confiança de 95%, o N obtido foi de 726. Optou-se por se utilizar todos os questionários com informações completas (940) para dar maior consistência às análises. As questões

utilizadas para a composição do banco de dados estão listadas no quadro 1. O banco de dados foi digitado em dupla entrada e posteriormente validado.

As variáveis foram definidas como: **Asma** - quatro ou mais crises nos últimos 12 meses, ou uma a três crises associada à alteração do sono por chiado, ou uma a três crises, sem alteração do sono, com chiado após exercício e/ou tosse seca à noite sem estar resfriado, enquanto o grupo de comparação foi o de adolescentes com sintomas de rinite alérgica - **Rinite Alérgica** - espirros, coriza, prurido nasal nos últimos 12 meses, associado à lacrimejamento e prurido ocular [29]. A definição de gravidade da asma foi baseada na IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma [30] em: **Asma Intermitente**- exacerbações raras (ter uma a três crises por ano sem alteração do sono), sem limitação de atividade (sem tosse noturna ou chiado após exercício), despertar noturno raro (nenhuma vez acordou com chiado); **Asma Persistente**- exacerbações que afetam o sono e a atividade (paciente com mais de quatro crises por ano ou uma a três crises por ano com alteração do sono), limitação da atividade (uma a três crises por ano com chiado após exercício e tosse noturna), despertar noturno (pacientes que acordam por chiado menos que uma noite por semana e uma ou mais noites por semana).

Para a análise estatística, utilizou-se o programa estatístico do Epi-Info, 6.0. Para analisar as diferenças de frequências entre os grupos, foi utilizado o teste do qui-quadrado (χ^2), aceitando-se o grau de significância de 5%. Para verificar se o adolescente reconhecia ter rinite alérgica, determinou-se o grau de concordância simples entre a opinião do adolescente de ser portador dessa condição e o diagnóstico de rinite, segundo o critério do estudo.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira - IMIP. (Protocolo nº. 704).

Quadro 1 – Questões do questionário ISAAC utilizadas na composição do banco de dados

Questionário 1 (13 a 14 anos)

Sexo ☐ Masculino ☐ Feminino

2-Nos últimos 12(doze) meses você teve chiado no peito (cansaço sibilos, piado)? ☐ Sim ☐ Não

3-Nos últimos 12 (doze) meses, você teve quantas crises de chiado no peito (cansaço sibilos, piado)?

☐ nenhuma crise ☐ 1 a 3 crises ☐ 4 a 12 crises ☐ mais de 12 crises

4-Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes o seu sono foi atrapalhado por chiado no peito (cansaço sibilos, piado)?

☐ nunca acordou com chiado ☐ menos de 1 noite por semana ☐ uma ou mais noites por semana

5-Nos últimos 12(doze) meses, seu chiado (cansaço sibilos, piado) foi tão forte que você não conseguiu falar mais de duas palavras entre cada respiração? ☐ Sim ☐ Não

7- Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado (cansaço, sibilos, piado) no peito após exercícios físicos?

☐ Sim ☐ Não

8-Nos últimos 12(doze) meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

☐ Sim ☐ Não

Questionário 2 (13 e 14 anos)

2- Nos últimos 12(doze) meses, espirros, coriza (corrimento nasal) ou nariz entupido, foi para você um problema de saúde quando não estava resfriado ou gripado?

☐ Sim ☐ Não

3- Nos últimos 12 (doze) meses, este problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

☐ Sim ☐ Não

5- Alguma vez na vida você teve rinite?

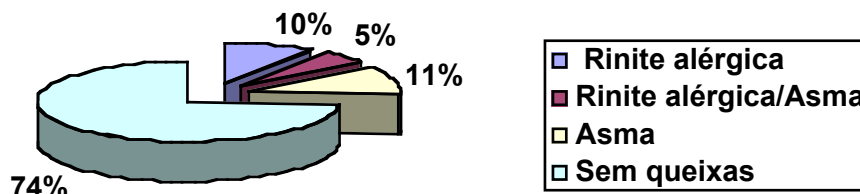
☐ Sim ☐ Não.

Resultados

A amostra foi composta por 431(45,8%) adolescentes do sexo masculino e 509 (54,2%), do sexo feminino.

A prevalência da associação rinite alérgica/asma foi de 5,1% (48/940; IC 95%: 3,8 %- 6,6%), a de asma foi de 10,9% (103/940; IC 95%: 9,1%-13,1%) e a de rinite alérgica 9,7% (91/940; IC 95%: 7,9%- 13%). (Gráfico 1)

Gráfico 1 - Prevalência de Rinite alérgica/asma, Rinite alérgica e Asma em adolescentes escolares.



Entre os adolescentes do sexo masculino, a prevalência da associação rinite alérgica/asma foi de 3,7% (16/431; IC 95%: 2,2%-5,8%), a de asma foi 9,5% (41/431; IC 95%: 7,0%-12,6%) e a de rinite alérgica 8,3% (36/431; IC 95%: 6,0%-11,2%); no sexo feminino a prevalência da associação rinite alérgica/asma foi de 6,3% (32/509; IC 95%: 4,4%-8,6%), a de asma 12,2% (62/509; IC 95%: 9,5%-15,2%) e a de rinite alérgica 10,8% (55/509; IC 95%: 8,3%-13,7%). As razões de prevalências, em relação ao sexo, encontram-se na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição da prevalência da associação rinite alérgica /asma, asma e rinite alérgica em relação ao sexo.

Prevalência	Sexo		Razão de Prevalência
	Masculino n= 431	Feminino n = 509	
Rinite alérgica/Asma	3,7	6,3	1,7
Asma	9,5	12,2	1,3
Rinite	8,3	10,8	1,3

Entre os adolescentes que preencheram os critérios para asma, 31,8% (48/151) foram diagnosticados como portadores de rinite alérgica, e entre os adolescentes não asmáticos a frequência de portadores de rinite alérgica foi de 11,5% (91/789), diferença com significância estatística ($p < 0,00$). Entre os adolescentes asmáticos do sexo masculino, a associação rinite alérgica/asma foi de 28,1% (16/57) e entre os adolescentes não-asmáticos a rinite alérgica estava presente em 9,6% (36/374), diferença com significância estatística ($p < 0,00$). No sexo feminino, a associação rinite alérgica/asma esteve presente em 34,1% (32/94) das adolescentes asmáticas e nas

adolescentes que não tinham asma, a rinite alérgica estava presente em 13,2 % (55/415). Diferença com significância estatística ($p < 0,00$).

A análise da gravidade da asma e da opinião do adolescente quanto a ter ou não o diagnóstico de rinite alérgica, encontra-se na tabela 2. Dentre os pacientes com rinite alérgica 18,7% (9/48) tinham asma intermitente e 81,3% (39/48) asma persistente. Diferença sem significância do ponto de vista estatístico ($p = 0,11$).

Entre os adolescentes portadores de rinite alérgica, 65,1% (86/132) não reconheciam ser portadores da doença e entre os que não tinham sintomas de rinite alérgica nos últimos doze meses, 17,6% (136/774) afirmavam ter a doença, sendo o grau de concordância de respostas dos verdadeiros positivos e verdadeiros negativos de 72,8%.

Tabela 2 – Gravidade da asma e opinião do adolescente em relação à presença de rinite alérgica

	Rinite		Total
	Sim	Não	
Gravidade da Asma			
Intermitente	9 (18,7%)	32 (31,0%)	41 (27,1%)
Persistente	39(81,3%)	71 (69,0%)	110(72,8%)
Total	48 (100%)	103 (100%)	151(100%)

Nota * $p=0,11$;

Discussão

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi um marco importante entre os estudos epidemiológicos sobre prevalência de asma e doenças alérgicas em crianças e adolescentes, permitindo avaliar a prevalência dessas doenças em diferentes partes do mundo, através de um questionário escrito auto-aplicável e/ou vídeo questionário [6,18,19]. Na análise dos resultados obtidos por meio dos questionários entre adolescentes, a média mundial da prevalência da associação rinite alérgica/asma foi de 3,2% [18] na fase 1 e de 3,5% na fase 3 do protocolo [25].

O Brasil teve participação nas fases 1 e 3 do protocolo, com coleta de informações em sete cidades na fase 1 e 20 cidades nas várias regiões do país, na fase 3 [26]. A partir dos dados do estudo de Ferrari et al, em Curitiba [23], coletados na fase 1, foi calculada a prevalência da associação desses sintomas entre os adolescentes, tendo sido observada taxa de 4,2% (IC 95%: 3,5% - 4,9%). Entre os adolescentes brasileiros, a

prevalência da associação rinite alérgica/asma na fase 3 foi determinada em Curitiba por Riede et al [27] que encontraram uma prevalência de 5,2%, nesses estudos asma e rinite alérgica foram definidos de modo semelhante a este estudo. A prevalência dessa associação ainda não havia sido determinada em Recife, o que foi objetivo do estudo. Baseado nos questionários do protocolo ISAAC, aplicados em Recife no ano de 2002, essa prevalência foi de 5,1%; (IC 95%: 2,2%-5,8%), corroborando dados publicados por vários autores [2,6,7,8,10,11,27], nos últimos anos, que mostram uma elevada associação desses sintomas em um mesmo indivíduo.

A prevalência de asma e de rinite alérgica observadas na última fase do ISAAC, em diferentes regiões do mundo, apresenta uma ampla variação (3,4% a 31,3% para asma e de 4,5% a 45,1% para rinite alérgica) [25], o que também ocorreu nos resultados observados nas cidades brasileiras que participaram dessa fase (asma de 11,8% a 30,5% e rinite alérgica de 8,9% a 28,5%) [26]. Com as prevalências obtidas na fase 3, foram calculados os IC de 95% e observou-se que havia diferenças nas prevalências de asma e rinite alérgica entre os diversos centros. Chamam a atenção os dados de dois centros, que apesar de estarem localizadas no mesmo estado, a Bahia, houve diferenças significantes nos resultados. Em Feira de Santana, a prevalência de asma foi de 21,5% (IC95%: 19,6%-23,5%) e de rinite alérgica foi de 17,2% (IC 95%: 15,5%-19,0%) e em Salvador foi de 24,6% (IC 95%: 23,1%-26,1%) e 24,4% (IC95% 22,4%-25,9%), respectivamente [26].

Em Pernambuco, as prevalências de asma e rinoconjuntivite foram estabelecidas em Recife e Caruaru. Em Recife, foi observado que 19,1% (IC 95%: 17,7%-20,6%) dos adolescentes tinham asma e 14,5% (IC 95%: 13,2%-15,8%) (24) rinoconjuntivite, enquanto em Caruaru as prevalências estabelecidas foram de 17,9% (IC 95%: 16,6%-19,3%) para asma e 15,4% (IC 95%: 14,1%-16,7%) para rinoconjuntivite. Apesar das variações climáticas entre as duas cidades (litoral e agreste), não se observou diferenças significantes nos resultados [26]. No presente estudo, a prevalência de asma e rinite alérgica isoladas foi estimada em 10,9% e 9,7%. As diferenças obtidas entre este e os estudos realizados em Recife e Caruaru, podem ser devidas à variação amostral.

É possível que as variações observadas entre os resultados, nas várias cidades brasileiras que fizeram parte dessa fase, devam-se a grande extensão territorial do país, o que acaba determinando condições climáticas e ambientais peculiares a cada região. Essas variações atribuídas às diferenças geográficas têm sido também sugeridas em

estudos internacionais [30], porém as doenças alérgicas têm etiologia multifatorial, estando, na sua gênese, envolvidos fatores genéticos, socioeconômicos, nível de escolaridade dos pais, entre outros. As diferenças culturais, socioeconômicas e genéticas são evidentes na população brasileira tanto quanto são grandes as diferenças geográficas, o que pode ser determinante nas variações dos resultados [23,24,26,28].

Outro fator relacionado ao próprio protocolo ISAAC talvez seja o fato do mesmo ter sido validado para asma e rinite alérgica na cidade de São Paulo e para asma em Curitiba, na fase 1, o que pode não ser suficiente, por ser o Brasil um país com diferenças culturais e peculiaridades regionais em relação à linguagem. Os termos padronizados podem não ser aqueles, usualmente, conhecidos na região onde o estudo esteja sendo realizado, o que prejudica o entendimento e influencia nos resultados.

Nesse estudo, observou-se uma prevalência mais elevada para a associação rinite alérgica/asma, asma e rinite alérgica no sexo feminino, em relação ao sexo masculino, sendo maior a razão de prevalência da associação asma/rinite alérgica. Essa frequência de doenças alérgicas maior em meninas foi concordante com resultados obtidos em outros estudos [23,24].

Existem diferenças na prevalência de asma e doenças atópicas em relação ao sexo, com predomínio dos sintomas no sexo masculino antes da puberdade e inversão dessa relação após a puberdade e durante a fase reprodutiva. Algumas hipóteses podem justificar essa diferença, dentre elas o fato de que o desenvolvimento das vias aéreas no sexo masculino é desacelerado em relação ao sexo feminino até a puberdade, quando ocorre uma aceleração de todos os índices de função pulmonar em meninos e melhora da musculatura respiratória durante esse período [31]. Mudanças hormonais também parecem estar associadas à inversão desta relação de doença quanto ao sexo, enquanto a testosterona é um imunossupressor e, provavelmente, tem ação protetora, os esteróides femininos são pro-inflamatórios e aumentam a susceptibilidade a atopia[31].

A elevada prevalência de doenças alérgicas em todo o mundo e a freqüente associação de rinite alérgica/asma dá sustentação à hipótese que atribui à presença de sintomas nasais e pulmonares no mesmo indivíduo com uma doença de maior gravidade. O que acarreta considerável número de atendimento nos serviços de saúde, elevando os custos com esses pacientes, devido a um maior número de internamentos e da necessidade de se usar uma maior quantidade de drogas para se obter o controle da doença [17,33,36].

No presente estudo, foi avaliada a frequência de rinite alérgica entre asmáticos e se observou que o sintoma nasal entre os adolescentes com asma foi maior que naqueles sem asma, o que fortalece a hipótese do elo entre as vias aéreas superiores e inferiores.

Em 2004, foi realizado um grande estudo clínico em 31 centros na Europa, Estados Unidos e Nova Zelândia que analisou a relação entre rinite alérgica e asma na população. Foram aplicados questionários a 90.478 pacientes entre 20 e 44 anos de idade, dos quais 10.210 responderam de modo adequado as informações sobre asma e rinite, realizaram testes alérgicos, espirometria, bronco provocação com metacolina e dosagem total de IgE. A prevalência de asma foi de 2% nos indivíduos sem rinite e 13% nos indivíduos com rinite. Aproximadamente 71% dos pacientes com asma referiam sintomas de rinite, interpretado pelos autores como uma confirmação do elo entre rinite e asma. Nesse mesmo estudo, a hiperresponsividade brônquica medida pela estimulação com metacolina foi duas vezes mais frequente nos pacientes com rinite (19,3%), quando comparado com pacientes sem rinite (8,7%), na população de pacientes sem asma. Os autores sugerem que rinite e asma são partes de uma mesma doença das vias aéreas [21].

Linnenberg et al, em importante estudo longitudinal na Dinamarca, [34] observou que rinite alérgica e asma tendem a ocorrer como resposta ao mesmo alérgeno, porém os pacientes com rinite alérgica ao pólen apresentam menos sintomas de asma que os pacientes com rinite alérgica decorrente da exposição aos alérgenos persistentes no ambiente (ácaros e pêlos de animais), o que pode significar uma maior gravidade da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica. Guerra et al, utilizando parte da amostra (1655) do *Tucson Epidemiology Study of Obstructive Lung Disease*, observaram que mais de 76% dos asmáticos tinham rinite alérgica [8]. Solé et al encontraram entre adolescentes asmáticos, na cidade de São Paulo, uma prevalência de rinite alérgica de 42% [10].

Foram utilizadas algumas perguntas do questionário ISAAC para diagnosticar a gravidade da asma, pois nenhuma pergunta isolada é suficiente para definir esse problema [23,27]. Isso deve ser visto com cautela, uma vez que o questionário foi elaborado para embasar estudos epidemiológicos e a sua utilização para responder perguntas, que são de interesse para a clínica, fica limitada. Outrossim, adaptar conceitos de diretrizes clínicas as categorizações utilizadas no ISAAC tem suas

limitações. Os estudos epidemiológicos visam informar a distribuição de um evento na população, enquanto as diretrizes têm como prioridade definir condutas individuais.

Por outro lado, reconhecer a presença da síndrome alérgica respiratória crônica é de grande importância para o médico, pois a abordagem terapêutica será diferente daquela instituída para pacientes com sintomas apenas no nariz ou no pulmão. É importante também o reconhecimento dessas condições por parte do indivíduo acometido, para que o mesmo evite exposição aos fatores de risco. Por não ser rinite alérgica considerada uma doença grave, muitas vezes os sintomas não são valorizados, apesar do comprometimento da qualidade de vida do paciente e de seus familiares, enquanto por parte do médico, durante a consulta de rotina, o nariz é um órgão pouco abordado quando da realização da anamnese, do interrogatório sintomatológico e exame físico.

Kocevar et al, em uma coorte retrospectiva envolvendo 2961 crianças asmáticas menores de 15 anos, observaram que crianças com rinite alérgica e asma necessitavam de mais drogas para controlar a doença, freqüentavam mais vezes aos serviços de saúde e se internavam mais que crianças que apresentavam apenas asma, o que sugere ser a associação asma/rinite alérgica uma condição associada a maior gravidade [33]. Esses resultados foram confirmados em outros estudos [32,36].

Um outro objetivo desse estudo foi observar se os sintomas de prurido nasal, coriza, espirros e lacrimejamento eram reconhecidos pelos adolescentes como sendo ele, portador de sintomas de rinite. Neste estudo, observamos que 65,2%(86/139) dos adolescentes responderam não ter rinite, embora preenchessem os critérios para esse diagnóstico clínico. Por outro lado apenas 17,6% (136/774) afirmaram ter rinite alérgica sem preencher os critérios estabelecidos. A maioria dos adolescentes com rinite alérgica não sabia que apresentavam essa doença, o que pode estar relacionado ao subdiagnóstico, ou a não valorização dos sintomas relacionados à condição. O fato de não identificar os sintomas de rinite alérgica como uma das manifestações clínica da doença alérgica respiratória, pode ser fator importante na resposta inadequada ao tratamento instituído para os sintomas pulmonares, que muitas vezes é realizado sem que se considerem os sintomas nasais.

O curso natural das doenças alérgicas é conhecido como Marcha Atópica [35] em que ocorre uma seqüência típica de progressão de sinais clínicos de dermatite atópica, alergia alimentar e alergia respiratória. Em alguns pacientes, a rinite alérgica antecede a asma. Saber ser portador de rinite é um fator importante para o tratamento

dessas doenças, pois conhecer o caráter evolutivo das doenças alérgicas é imprescindível para reduzir os fatores de risco e evitar a evolução para as formas mais graves. Os relatos de diferentes autores [6,7,8,12,13] corroboram o conceito da Unicidade da Via Aérea, que preconiza para esta doença um tratamento único. O reconhecimento dos sintomas nasais como um dos pilares do novo paradigma, implica em uma abordagem terapêutica adequada, resultando em controle da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica, com melhoria da qualidade de vida do indivíduo acometido bem como dos seus familiares.

Referências

- 1- Benedictis FM, Bush A. Rhinosinusitis and Asthma: Epiphenomenon or Causal Association? Chest 1999; 111:550-6
- 2- Mygind N; Dahl R. The nose and paranasal sinuses in asthma. Allergy 1999; (54 Suppl 57): 5-159.
- 3- Sluder G. Asthma as a Nasal Reflex. Jour A.M.A 1919; (73) 8:590-92.
- 4- Irvin CG. Sinusitis and asthma: an animal model. J. Allergy Clin Immunol. 1992 ; 90: 521-33.
- 5- Polosa R, Al-Delaimy W, Russo C, Piccillo G, Sarva M. Greater risk of incident asthma cases in adults with Allergic Rhinitis and Effect of Allergen Immunotherapy: A Retrospective Cohort Study. Respiratory Research [periódico na internet] 2005 Dec 28 [acesso em 2006 Ouct 21]: [aproximadamente 11p.] Disponível no site <http://respiratory-research.com/content/6/1/153>.
- 6- Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N; ; Aria Workshop Group; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact in asthma. J Allergy Clin Immunol 2001; 108(5 Suppl):S147-334.
- 7- Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma; J Allergy Clin Immunol 1998; 101: S 352-6.
- 8- Guerra S; Sherrill DL; Martinez FD; Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. J Allergy Clin Immunol 2002; 109: 419-25.

- 9- Fernandez-Mayoralas DM; Caballero JM; Álvarez GM. Association between dermatitis, allergic rhinitis and asthma in schoolchildren aged 13-14 years old. *An Pediatr(Barc)* 2004; 60: 236-42.
- 10- Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Nasпитz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 121-25.
- 11- Camargos PAM; Rodrigues MESM, Solé D, Scheinmann P. Asthma and allergic rhinitis as symptoms of the same disease: a paradigm under construction. *J Pediatr (Rio J)* 2002; 78 (Suppl 2): S123-28.
- 12- Bousquet J; Jacquot W; Vignola M; Bachert C; Cauwenberge PV. Allergic rhinitis: A disease remodeling the upper airways? *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004; 113: 43-9.
- 13- Grossman J. One airway, One disease. *Chest.*1997;111 (2 Suppl): 11 S-16S.
- 14- Pawankar R. Allergic Rhinitis and asthma: are they manifestations of one syndrome ? *Clinical and Experimental Allergy*; 2006; 36; 1-4
- 15- Passalacqua G, Canonica GW. Impact of rhinitis on airway inflammation: biological and therapeutic implications; *Respir Res.* 2001; 2: 320-323.
- 16- Benedictis FM; Miraglia del Giudice Jr M; Severini; Bonifazi F. Rhinitis, sinusitis and asthma: one linked airway disease; *Pediatric Respiratory Reviews* 2001; 2: 358-364
- 17- Price D, Zhang Q, Kocevar VS, Yin DD, Thomas M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults. *Clin Exp Allergy.* 2005; 35: 282-7.
- 18- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic Rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet* 1998; (351): 1225-32.
- 19- Strachan D., Sibbald B; Weiland S; Ait Khaled N; Anabwani; Anderson HR; Ascher MI; Beasley R; Björkstén B; Burr M; Clayton T; Crane J; Elwood P; Keil U; Lai; Mallol J; Martinez F; Mitchell E; Montefort S; Pearce N; Robertson C; Shah J; Stewart A; von Mutius E; Williams H. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in

- children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
- 20- Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén, Burr M, Keil U, Anderson HR, Burney P, on behalf of the ISAAC Steering Committee and European Community respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J* 2000; 16: 420-26.
 - 21- Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F, on behalf of the European Community respiratory Health Survey. Perennial rhinitis : An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 301-4
 - 22- Leynaert B; Neukirch F; Demoly P; Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S201-5.
 - 23- Ferrari FP; Rosário Filho NA.; Ribas LFO; Calfe LG. Prevalence of asthma in schoolchildren in Curitiba- ISAAC J. *Pediatr (Rio J)*. 1998; 74: 299-305.
 - 24- Britto M; Bezerra PGM; Brito RCCM; Rego JC; Burity EF; Alves JGB. Asthma in schoolchildren from Recife, Brazil. Prevalence comparison: 1994-95 and 2002; *J Pediatr (Rio J)*.2004; 80:391-400.
 - 25- Ascher M; Montefort S; Björkstén B; Lai CKW; Strachan DP; Weiland SK; Williams H; and the ISAAC Phase Three Study Group. 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* 2006; 368: 733-43.
 - 26- Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK, ISAAC- Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)- Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006; 82: 341-6.
 - 27- Riedi C A, Rosário N. A, Ribas L. F. O, Backes A. S., Kleiniibing G. F , Popija M, . Reisdörfer S, Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15: 183-88
 - 28- Solé D, de Mello Júnior JF, Weckx LCM, Rosário Filho NA. III Consenso Brasileiro sobre Rinites. [Separata] *Rev.bras.alerg.imunopatol*. 2006; 29: 29-58.

- 29- IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. J Bras. Pneumol. 2006; 32 (Supl 7): S 447-74
- 30- Duhme H, Weiland S K, Rudolph P, Wienke A, Kramer A, Keil U. Asthma and Allergies among children in West and East Germany: a comparison between Munster and Greifswald using the ISAAC phase 1 protocol. Eur Respir J 1998; 11: 840-47.
- 31- M Osman Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. Arch Dis Child 2003;88:587-90
- 32- Bousquet J; Gaugris S; Kocevar VS; Zhang Q; Yin DD; Pólos PG; Bjerner L. Increased risk of asthma attacks and emergency visits among asthma patients with allergic rhinitis: a subgroup analysis of the improving asthma control trials. Clin Exp Allergy.2005; 35: 723-7
- 33-Kocevar S; Thomas J ; Jonson L; Valorvirta E; Kristensen F; Yin DD; Bisgaard H. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway; Allergy 2005; 60: 338-42.
- 34-Linneberg A; Henrik Nielsen N; Frolund L; Madsen F; Dirksen A; Jorgensen T; Copenhagen Allergy Study. The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study. The Copenhagen Allergy Study. Allergy 2002; 57: 1048-52.
- 35-Spergel JM, Atopic march: link to upper airways. Curren Opin Allergy Clin Immunol; 2005: 17-21.
- 36-Thomas M; Kocevar VS; Zhang Q; Yin DD; Price D. Asthma- Related Health Care Resource Use Among Asthmatic Children With and Without Concomitant Allergic Rhinitis. Pediatrics January 2005; 1: 129-134.

Considerações Finais

A íntima relação entre o nariz e os pulmões tem sido estabelecida por diversos estudos epidemiológicos e clínicos, porém os mecanismos envolvidos na Síndrome Alérgica Respiratória Crônica ainda não estão devidamente esclarecidos, permitindo a persistência das duas hipóteses: duas doenças distintas e associadas - rinite e asma- ou uma doença única denominada Síndrome Alérgica Respiratória Crônica.

De acordo com os dados mais recentemente publicados, estamos caminhando na direção do reconhecimento da *unicidade das vias aéreas*, uma doença sistêmica, com

manifestações ora no nariz, ora no pulmão e nos casos mais graves em ambos os órgãos. O fato de reconhecer essas manifestações como uma doença única, não significa admitir que todos os pacientes apresentem doença que se manifesta em ambos os órgãos. Mas, a identificação de pacientes nesse subgrupo, com sintomas nasais e pulmonares, permitirá ao médico intervir de modo adequado e precoce, possibilitando uma redução das formas mais graves da doença na idade adulta, enquanto negligenciar essa associação, implicará no controle inadequado dos sintomas pulmonares, alterando de forma significativa a qualidade de vida desses indivíduos e de seus familiares.

Os resultados dos estudos epidemiológicos mostram variações nas prevalências, muitas vezes relacionadas com as características geográficas de cada região, o que nos motivou a conhecer a prevalência da Síndrome Alérgica Respiratória Crônica em nosso meio. O artigo original, apesar de ter utilizado um questionário elaborado para estudo epidemiológico, teve como objetivo, além de conhecer as prevalências, analisar os resultados “sob o olhar do clínico”, pois muitas vezes há dificuldade em se interpretar e utilizar os dados presentes em estudos epidemiológicos, bem como aplicá-los na prática clínica diária.

A definição de asma, baseada em sintomas, tem sido o método empregado por vários estudos, pois é de extremo interesse prático, diante de uma criança com sibilância, podermos inferir um prognóstico ao longo prazo. Para isto, têm sido realizados estudos epidemiológicos prospectivos, em grande escala, visando identificar fatores de risco associados à persistência do broncoespasmo no decorrer dos anos. Entretanto, as perguntas são gerais e, diferentemente da anamnese, não permitem diferenciar sibilância por asma ou por outra condição que também curse com esses sintomas, o que é muito freqüente em pediatria, sobretudo em crianças menores de dois anos.

Com os resultados do artigo original, observamos que em nosso meio a Síndrome Alérgica Respiratória Crônica é freqüente e está associada a maior gravidade dos sintomas de asma. O fato dos adolescentes não reconhecerem os sintomas de rinite, reflete, como se tem observado, o subdiagnóstico, que pode ter como repercussão a não valorização dos sintomas e, conseqüentemente, o tratamento inadequado.

Diante do fato do desconhecimento do adolescente dos sintomas nasais como doença, é necessário que o médico, durante a consulta, identifique esses pacientes por meio de uma abordagem clínica adequada. Isto traria como benefícios potenciais a redução dos sintomas de gravidade, diminuição na freqüência das exacerbações de

sibilância, do risco de internamento e dos custos e melhor qualidade de vida na infância e na vida adulta desses indivíduos, o que não pode ser mensurado numericamente.

Anexos


Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira
Escola de Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil
Instituição Civil Filantrópica



DECLARAÇÃO

Declaro que o Projeto de pesquisa no. 704, intitulado "**Prevalência de Rinite e sua Associação com Asma em Adolescentes Escolares na Cidade do Recife**", apresentado pela Pesquisadora Rita de Cássia Coelho Moraes Brito, foi aprovado pelo do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira, em Reunião Ordinária 05 de janeiro de 2006.

Recife, 06 de janeiro de 2006.


Dr. José Eulálio Cabral Filho
Coordenador do Comitê de Ética
e Pesquisa em Seres Humanos do
Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

UNIVERSIDADE PÚBLICA MUNICIPAL - Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista
Recife - PE - Brasil CEP 50.070-550
UNIVERSIDADE PÚBLICA FEDERAL - Rua da Saúde, 1000 - Boa Vista
Recife - PE - Brasil CEP 50.070-550
UNIVERSIDADE PÚBLICA FEDERAL - Rua da Saúde, 1000 - Boa Vista
Recife - PE - Brasil CEP 50.070-550

Rua dos Coelhos, 300 - Boa Vista
Recife - PE - Brasil CEP 50.070-550
FABX: (81) 2122.4100
FAX: (81) 2122.4722 Cx. Postal 1393
e-mail: imip@imip.org.br
home-page: www.imip.org.br

Escola: _____ Data de hoje: ____/____/____
 Seu nome: _____ Sua idade: _____
 Endereço de sua casa: _____
 Telefones: _____ Sexo: () Masculino () Feminino

QUESTIONÁRIO 1

Se você respondeu NÃO passe para a questão número 6.

() nenhuma crise
() 1 a 3 crises

☐ 4 a 12 crises

☐ mais de 12 crises

4) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes o seu sono foi atrapalhado por chiado no peito (cansaço, sibilos, piado)?

☐ nunca acordou com chiado

☐ menos de 1 noite por semana

☐ uma ou mais noite por semana

5) Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado (cansaço, sibilos, piado) foi tão forte que você não conseguiu dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

☐ Sim

☐ Não

6) Alguma vez na vida você já teve asma?

☐ Sim

☐ Não

7) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado (cansaço, sibilos, piado) no peito após exercícios físicos?

☐ Sim

☐ Não

8) Nos últimos 12 (meses) você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

☐ Sim

☐ Não

QUESTIONÁRIO 2

Obs.: Todas as perguntas são sobre problemas que aconteceram quando você NÃO estava gripado ou resfriado.

1) Alguma vez na vida você teve espirros, coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal (nariz entupido) quando não estava resfriado ou gripado?

☐ Sim

☐ Não

Se a resposta foi NÃO, passe para a questão 6.

2) Nos últimos 12 (doze) meses você teve espirros, coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal (nariz entupido) quando não estava resfriado ou gripado?

☐ Sim ☐ Não

Se a resposta foi NÃO, passe para a questão 6.

3) Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

☐ Sim ☐ Não

4) Em qual ou quais dos últimos 12 (doze) meses este problema nasal ocorreu? (pode marcar mais de uma resposta)

☐ Janeiro ☐ Fevereiro ☐ Março ☐ Abril
☐ Maio ☐ Junho ☐ Julho ☐ Agosto
☐ Setembro ☐ Outubro ☐ Novembro ☐ Dezembro

5) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por este problema nasal?

☐ Nada
☐ Um pouco
☐ Moderado
☐ Muito

6) Alguma vez na vida você teve rinite?

☐ Sim ☐ Não

QUESTIONÁRIO 3

1) Alguma vez na vida você teve manchas com coceira na pele (eczema) que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

☐ Sim ☐ Não

Se a resposta foi NÃO, passe para a questão 6.

2) Nos últimos 12 (doze) meses, você teve essas manchas na pele (eczema)?

☐ Sim

☐ Não

Se a resposta foi NÃO, passe para a questão 6.

3) Alguma vez estas manchas com coceira (eczema) afetaram algum destes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou olhos?

☐ Sim

☐ Não

4) Alguma vez estas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 (doze) meses?

☐ Sim

☐ Não

5) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa desta coceira na pele?

☐ Nunca

☐ Menos de 1 noite por semana

☐ Uma ou mais noites por semana

6) Alguma vez na vida você teve eczema?

☐ Sim

☐ Não



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE
Nível Mestrado

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DISSERTAÇÃO DA
MESTRANDA: RITA DE CÁSSIA COELHO MORAES DE BRITO

No dia 30 de Janeiro de 2007, às 09:00 horas, no Auditório No. 2, 1º andar, Prédio da Pós-Graduação do CCS/UFPE, os Profs. Maria Eugênia Farias Almeida Motta (DO-Depto. Materno-Infantil-UFPE), membro interno; José Ângelo Rizzo (DO-Depto. Medicina Clínica-UFPE), membro externo e Murilo Carlos Amorim de Brito (DO-Depto. Materno-Infantil-IMIP), membro externo; componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, arguíram a Mestranda **Rita de Cássia Coelho Moraes de Brito** sobre a sua dissertação intitulada: "Associação asma/rinite alérgica: prevalência e impacto na gravidade da síndrome respiratória alérgica crônica", orientada pela Profa. Gisélia Alves Pontes da Silva (DO-Depto. Materno-Infantil-UFPE), na linha de pesquisa Clínica e epidemiologia das afecções imunoalérgicas e infecciosas.

Ao fim da arguição de cada membro da Banca Examinadora e respostas da Mestranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profa. Eugênia Motta
Prof. Ângelo Rizzo
Prof. Murilo Britto

aprovada com distinção
Aprovada com distinção
Aprovada com distinção

Recife, 30 de Janeiro de 2007

Profa. Maria Eugênia Farias Almeida Motta

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. Murilo Carlos Amorim de Brito