

ASMA E RINITE SÃO A MESMA DOENÇA?

Agatha Siqueira Afonso¹, André Lima Jordão¹, Ariosto Silva Santos Neto¹, Bárbara Donnária Gonçalves da Silva¹, Carla Nassur Ozório¹, Danilo Afonso Alves¹, Francisco Menezes², Henrique Lorenzoni Turini¹, Jéssica Oliveira Seixas¹, Kessilyn Dourado Storch¹, Lorryne Zonatele Garbo¹, Rodolfo Nicolau Soares¹ e Vinícius Paris Senatore¹.

¹Graduando de Medicina da Faculdade Brasileira – MULTIVIX – Empresa Brasileira de Ensino e Pesquisa (EMBRAE). Vitória (ES), Brasil.

²Docente do curso de Medicina da Faculdade Brasileira – MULTIVIX, Vitória, Espírito Santo, Brasil.

RESUMO

Introdução: Asma e rinite têm diversas semelhanças entre si, frequentemente coexistindo em um mesmo paciente. Ambas são desencadeadas em resposta a exposição a um alérgeno, porém há diferenças histopatológicas quando as comparamos. O objetivo desse artigo é promover uma discussão para melhor compreensão das duas doenças. **Material e métodos:** Revisão sistemática realizada com as bases científicas: LILACS, SciELO, MEDLINE, BIREME, PubMed e Google Acadêmico. **Critérios de inclusão:** estudos publicados a partir de 2002, utilizando as palavras chave “asma”, “rinite”, “fisiopatologia” e “marcha atópica”. **Critérios de exclusão:** artigos publicados antes de 2002, com discordância entre título e texto e resumos que não tratam do tema. **Resultados e discussão:** Diversos estudos mostraram relação entre asma e rinite. Em estudo por Lima et al., 14,95% dos investigados com asma possuíam rinite. Em estudo por Gomes de Luna et al., 14,6% da população total estudada alegou as duas comorbidades. Camargos et al. identificou fatores de risco, sendo os mais evidenciados: fatores genéticos, história familiar de alergia, atopia, fatores imunológicos, tabagismo e poluição. Costantino e Mello Jr. comparou características histopatológicas nas vias aéreas. A semelhança imunopatológica é um fator que relaciona as duas doenças e o tratamento eficaz da rinite não só controla, como também pode prevenir a asma. Negligenciar a associação entre elas pode trazer prejuízos e consideráveis repercussões clínicas. **Conclusão:** apesar de distintas, é importante lembrar que a asma e a rinite alérgica apresentam semelhanças significativas e um quadro clínico e evolução correlacionados.

Palavras-chave: Asma; Rinite; Fisiopatologia; Marcha atópica.

ABSTRACT

Introduction: Asthma and allergic rhinitis have many similarities, commonly coexisting in a patient. Both are triggered by allergens, but there are histopathological differences when compared. The objective of this article is to promote a discussion for better understanding of both diseases. **Material and Methods:** Systematic review with the following database: LILACS, SciELO, MEDLINE, BIREME, PubMed and Google Scholar. **Inclusion criteria:** studies published since 2002, using the key words “asthma”, “rhinitis”, “physiopathology” and “atopic march”. **Exclusion criteria:** articles published before 2002, with disagreement between title and text and summaries that don’t address the subject. **Results and discussion:** Many studies showed a relation between asthma and rhinitis. In the study of Lima et al., 14,95% of the investigated with asthma had rhinitis. In the study of Gomes de Luna et al., 14,6% of the total studied population claimed to have both diseases. Camargos et al. identified risk factors, being genetic factors, family history of allergy, atopy, immunologic factors, smoking and pollution the most evident. Costantino and Mello Jr. compared histopathologic features in airways. The immunopathologic similarity is a factor that connects both diseases and the effective treatment of rhinitis not only controls, but also can prevent asthma. Neglect the association between them may bring losses and considerable clinical repercussions. **Conclusion:** while distinct, it’s important to remember that asthma and allergic rhinitis have significant similarities and correlated clinical manifestations and evolution.

Keywords: Asthma; Rhinitis; Pathophysiology; Atopic march.

INTRODUÇÃO

Asma e rinite são doenças que, com frequência, coexistem em um mesmo paciente, e diversos estudos apontam para semelhanças epidemiológicas, genéticas, histopatológicas, fisiopatológicas, ambientais, imunológicas e clínicas, o que têm feito com que sejam

consideradas como manifestações de uma mesma síndrome que compromete as vias aéreas de forma generalizada. Atualmente, alguns médicos já se utilizam do termo rinobronquite alérgica ou doença única das vias aéreas como uma forma de englobar as duas doenças em apenas uma^{1,2}.

Estima-se que 60% a 78% dos asmáticos sejam portadores de rinite alérgica, e atualmente sabe-se que esta última é um importante fator indutor da asma, fato confirmado por estudos, que também mostram o risco de três a seis vezes maior de pacientes com rinite desenvolverem asma em relação à população geral. Tais evidências indicam assim uma “marcha atópica” da rinite para a asma, mas vale frisar também uma porcentagem considerável de pacientes asmáticos que desenvolvem rinite.

Ambas as doenças iniciam-se após a exposição a um alérgeno, na mucosa respiratória, o que induz tanto resposta inflamatória na mucosa nasal quanto na brônquica. No entanto, observam-se diferenças histopatológicas na mucosa nasal e brônquica, já que na rinite alérgica, ao contrário do que ocorre na asma, o epitélio, de um modo geral, não é danificado, ou há pequena descamação e não se observa espessamento importante da membrana basal^{1,2,3}.

Como dito, pesquisas que mostram a rinite como importante fator de risco para a asma, também evidenciam que o tratamento da rinite pode contribuir para o controle e prevenção do surgimento futuro da asma, corroborando ainda mais para as semelhanças entre tais entidades¹. Nesse contexto, o objetivo dessa revisão sistemática é avaliar se asma e rinite têm as mesmas bases fisiopatológicas, comportando-se como uma única doença.

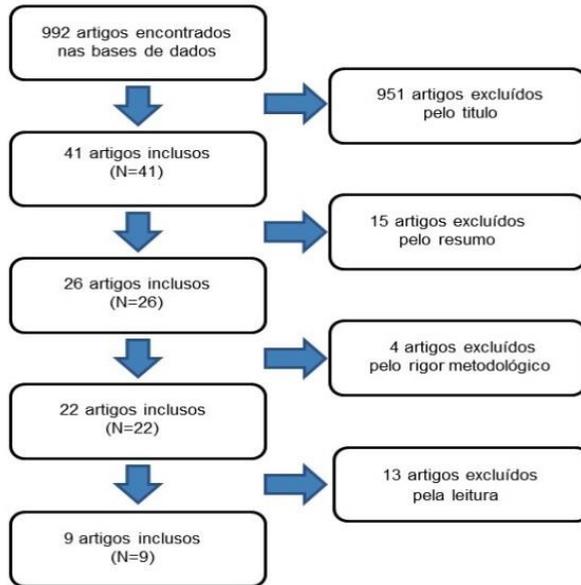
MATERIAL E MÉTODOS

Foi realizada uma revisão sistemática de literatura a partir de bases de dados virtuais como LILACS, *Scientific Electronic Library Online* (SciELO), MEDLINE, BIREME, PubMed e Google Acadêmico. Todos os integrantes do grupo realizaram uma revisão individual das bases de dados selecionando os artigos por título, resumo, metodologia e texto. Os descritores utilizados para a pesquisa foram: “asma”, “rinite”, “fisiopatologia”, “marcha atópica”. Os critérios de inclusão foram: estudos publicados a partir de 2002, em português inglês e espanhol, estudos em pacientes com asma e/ou rinite alérgica, metanálises e/ou revisões sistemáticas. Os critérios de exclusão foram: artigos com data de publicação anterior a quinze anos, artigos com discordância entre o título e o texto, resumos que não tratam do tema proposto, estudos que não se encaixavam no rigor metodológico.

RESULTADOS

Foi realizada uma revisão de literatura, começando a pesquisa em 992 artigos, e finalizando em 9 trabalhos, dos quais foram selecionados a partir dos títulos, resumos, metodologias e texto completo, objetivando analisar as relações entre asma com rinite alérgica. A seguir encontra-se o fluxograma demonstrando o processo de escolha dos artigos:

Fluxograma 1. Seleção dos artigos.



Em estudo transversal realizado por Lima et al. (2012), analisou-se a prevalência de asma em 3069 alunos de uma escola em São Luís – MA, além de associação com fatores de risco, entre eles rinite alérgica. A pesquisa foi baseada na presença de manifestações como sibilos em situações rotineiras e tosse seca noturna. Dentro dessa análise encontrou-se que 996 (32,4%) alunos apresentaram em algum momento da vida o sintoma de sibilância, e a partir daí prosseguiu-se com a investigação de asma. Ao analisar os fatores de risco neste último grupo, verificou-se que, dentre outros fatores, a rinite alérgica se mostrou presente em 149 (14,95%) pacientes⁴.

Já em outro estudo transversal realizado por Gomes de Luna et al. (2011) com 3015 alunos das redes pública e privada de Fortaleza-CE, observou-se que 682 (22,62%) destes referiram asma. Dentre esses participantes 64,4% referiram asma associada com rinite alérgica, e 33,7% dos que referiram rinite como doença prevalente (1033) também possuíam sintomas de asma, sendo que 14,6% da população total estudada alegou as duas comorbidades. O presente estudo também forneceu como dado a prevalência de asma-rinite 2,2 vezes maior no sexo feminino. Além disso, mostrou-se que dentre os adolescentes que relataram asma e rinite concomitantes, 77 (17,5%) tiveram crises de asma aguda grave quando comparados à taxa de 11,5% em pacientes com asma isolada⁵.

Em um levantamento realizado por Profeta et al. em um ambulatório de pneumologia pediátrica em Belo Horizonte-MG, mostrou que das 560 crianças e adolescentes com asma, foi detectado rinite alérgica em 65% delas após o estudo³.

Avaliando a resposta hiperresponsiva das vias aéreas através de testes de broncoprovocação com histamina, Bucca documentou presença de hiperreatividade brônquica em 52% dos casos, e de extratorácicas em 71% deles, ocorrendo concomitantemente em 41%, demonstrando interrelação das vias aéreas superiores e inferiores quanto à resposta a estímulos³.

Costantino e Mello Jr., em revisão sistemática, compararam características histopatológicas, após estímulos por agentes remodeladores, nas vias aéreas superiores e inferiores⁶. Os resultados são apresentados na tabela 2 a seguir:

Tabela 1. Comparação do remodelamento nas vias aéreas inferiores e superiores

	Vias aéreas inferiores	Vias aéreas superiores
Epitélio	Alterações estruturais evidentes com ruptura franca	Alterações estruturais sutis
Membrana basal reticular	Espessamento com deposição de colágeno I e III principalmente	Semelhante às vias aéreas inferiores
Vasos sanguíneos	Aumento na vasculatura, vasodilatação e extravasamento microvascular	Angiogênese ainda não foi comprovada definitivamente. Presença de alterações vasculares mais discretas
Glândulas	Hiperplasia de células caliciformes e glândulas mucosas e aumento na produção de muco	Distensão, degeneração e obstrução de ácinos e ductos
Resposta ao tratamento	Corticosteróides inalatórios diminuem a fibrose subepitelial, com redução do espessamento da membrana basal e hiperreatividade brônquica	Ausência de estudos conclusivos

Fonte: CONSTANTINO, Guilherme de Toledo Leme; MELLO JR, João Ferreira de. Remodelamento das vias aéreas inferiores e superiores⁶.

Durante a estação polínica, Chakir et al. estudando oito indivíduos não-asmáticos, porém com evidências de alergia ao pólen, verificou reatividade brônquica aumentada nesses pacientes. Por meio de biópsias, notou-se a presença de remodelamento brônquico após o estímulo alérgico, sugerindo que a inflamação brônquica seria um fator predisponente à asma³.

Braunstahl et al. estudaram oito pacientes com rinite alérgica a gramíneas, após estimulação alérgica, foi observada obstrução brônquica, infiltração eosinofílica e presença de interleucina-5 em mucosas nasal e brônquica e no sangue periférico, dando indícios de que possa haver uma ativação eosinofílica sistêmica e sua migração pela árvore respiratória³.

Linneberg et al, no Estudo Alérgico de Copenhague, analisou uma população de 173 pessoas que relataram possuir rinite alérgica ao pólen, e que após sensibilização ao alérgeno também apresentaram sintomas de asma⁷. Camargos et al., através de revisão bibliográfica, identificou fatores de risco interrelacionados para asma e rinite, alguns com evidências maiores que outros³. Esses fatores podem ser observados na tabela 1 abaixo:

Tabela 2. Fatores de risco associados para asma e rinite e suas evidências.

DETERMINANTES E FATORES DE RISCO	EVIDÊNCIAS
Relacionados com o paciente:	

- Fatores genéticos	+
- História familiar de alergia	+
- Atopia	+
- Hiperresponsividade brônquica	-
- Fatores imunológicos	+
Relacionados com o ambiente:	
- Tabagismo ativo e poluição	+
- Tabagismo passivo	+
- Ar frio	-
- Umidade	-
- Variações sazonais	-
- Nutrição	-
- Hábitos de vida	-
- Condições socioeconômicas	-
- Infecções	-

Fonte: CAMARGOS, Paulo Augusto Moreira et al . Asma e rinite alérgica como expressão de uma única doença: um paradigma em construção³.

Com o intuito de analisar a possível prevenção da asma em pacientes com rinite alérgica, Polosa et al verificou que a chance de pacientes adultos com rinite virem a apresentar asma é de 7,8 vezes maior nos paciente com rinite, por meio de um estudo de coorte retrospectivo¹. Vários estudos em pacientes com asma e rinite demonstraram algum grau de melhora no quadro clínico da asma com o uso de medicamentos tópicos nasais.

Dahl et al., em estudo clínico randomizado em pacientes com rinite e asma, avaliou o efeito da fluticasona nasal e brônquica nos sintomas respiratórios, espirometria e eosinófilos no escarro induzido. Comparando grupos de pacientes que receberam apenas fluticasona nasal, apenas fluticasona brônquica, placebo e fluticasona brônquica e nasal associados, este último apresentou maiores benefícios de tratamento¹.

Estudo randomizado duplo cego semelhante no Brasil, realizado por Stelmach et al., concluiu que o tratamento com corticosteróide nasal reduziu não só os sintomas nasais, como também a hiperresponsividade brônquica e sintomas de asma¹. Na tabela 3 a seguir estão expostos os resultados dos estudos analisados nesta revi

Tabela 3. Pesquisas analisadas nesta revisão.

Autor/ano	Nº de pacientes	O que foi estudado	Desfecho
Lima et al./2012 ⁴	3069	Prevalência de asma e fatores associados em estudantes de 13 e 14 anos em São Luís - MA.	32,4% apresentaram sibilância e ao analisar fatores de risco para asma verificou-se presença de rinite alérgica em 14,95% destes pacientes.
Gomes de Luna et al./2011 ⁵	3015	Prevalência e associação de asma e rinite em adolescentes de 13 e 14 anos de Fortaleza - CE.	Evidenciou elevadas taxas de asma e rinite com predomínio no sexo feminino.
Profeta et al./Ano indeterminado ³	560	Presença de rinite em pacientes asmáticos em ambulatório de Belo Horizonte - MG.	65% dos pacientes asmáticos tinham diagnóstico de rinite alérgica.
Bucca C./1995 ³	Indeterminado	Hiperresponsividade brônquica e extra torácica em pacientes não asmático com sintomas respiratórios.	52% apresentaram hiperresponsividade brônquica, 71% extra torácica e 41 simultânea.
Constantino e Mello JR/2009 ⁶	Não avaliou	Remodelamento das vias aéreas superiores e inferiores.	O remodelamento tecidual em resposta a inflamação crônica pode ser comprovado nas vias aéreas superiores e inferiores.
Chakir et al./2000 ³	8	Avaliou remodelamento brônquico em pacientes sem asma, porém com alergia a pólenes.	Verificou-se reatividade brônquica aumentada após polinização juntamente com aumento de fatores inflamatórios e remodelamento brônquico.
Braunstahl et al./2000 ³	8	A inflamação nasal induzida após provocação brônquica em pacientes com rinite alérgica.	Ativação sistêmica dos eosinófilos e sua migração ao longo da mucosa das vias aéreas respiratórias superior e inferior.
Linneberg et al./2002 ⁷	734	A ligação entre rinite alérgica e asma atópica.	Os resultados fundamentaram o conceito de que rinite alérgica e asma atópica são manifestações de uma única afecção.

Camargos et al./2002 ³	Não avaliou	Interrelações das vias aéreas superiores e inferiores.	Asma e rinite apresentam uma unicidade a respeito de fatores de risco, fisiopatologia e tratamento.
Polosa et al./2005 ¹	Indeterminado	Relação rinite alérgica e asma e efeito da imunoterapia alérgica.	Verificou que a probabilidade de pacientes adultos com rinite alérgica se tornarem asmáticos foi maior que em pacientes não riníticos.
Dahl et al./2005 ¹	272	Eficácia do tratamento com fluticasona brônquica e nasal em pacientes com asma e rinite induzidas por pólen.	O grupo que mais se beneficiou do tratamento foi aquele tratado com fluticasona nasal e brônquica.
Stelmach et al./2005 ¹	Indeterminado	A eficácia do tratamento da rinite alérgica com corticosteróide em pacientes com asma.	O tratamento com corticóide nasal reduziu os sintomas nasais, a hiper-reatividade brônquica e os sintomas de asma.

Fonte: Do autor.

DISCUSSÃO

As inúmeras semelhanças entre rinite e asma têm feito com que estas sejam consideradas como uma única síndrome que compromete as vias aéreas como um todo^{1,3}. Essa relação tem tamanha importância para a saúde pública, inclusive por serem doenças de caráter universal, que levou a Organização Mundial de Saúde a elaborar, em 1999, o documento *Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA)*, cujo objetivo é facilitar o estudo e manejo dessas enfermidades em conjunto⁸.

Pelo estudo de Lima et al., dos 32,4% de alunos que possuíam fatores de risco para asma, 14,95% apresentavam sinusite alérgica, enquanto que o levantamento realizado pelo Profeta et al. mostrou uma prevalência maior, no qual das 560 crianças e adolescentes com asma, 65% delas apresentavam rinite alérgica. O estudo de Gomes de Luna et al. também encontrou uma prevalência significativa de pacientes com as duas doenças ou com o diagnóstico de uma e sintomas associados de outra^{3,4,5}.

Essa coexistência em um mesmo paciente, evidenciada nos três trabalhos, está relacionada a vários fatores, sendo a semelhança imunopatológica um deles. Nas duas enfermidades há desencadeamento de uma reação alérgica com infiltrado celular formado por eosinófilos, mastócitos e o predomínio de linfócitos Th2, responsáveis pela produção e liberação de interleucinas (IL) 4, 5 e 13. As IL-4 e IL-13, que são essenciais para a produção de IgE e

ativação dos mastócitos e basófilos. Outros mediadores inflamatórios como histamina, leucotrieno e cisteínicos também participam da reação^{1,3}.

O remodelamento tecidual das vias aéreas superiores é um assunto ainda pouco conhecido. No entanto, tem sido mais estudado recentemente, pois acredita-se que seja possível explicar a cronicidade da rinite alérgica, uma vez que ela apresenta mecanismos semelhantes aos da asma. A revisão sistemática de Constantino e Mello Jr. demonstrou que, na rinite, há alterações no epitélio, membrana basal reticular, vasos sanguíneos e glândulas das vias aéreas superiores, mas são mais discretas em relação ao que acontece na asma⁶.

No estudo de Chakir et al, testados em oito pessoas com alergia ao pólen e não-asmáticos, foi observado nas vias aéreas inferiores uma mudança na conformação brônquica que predispõe a asma. Nas vias aéreas inferiores ocorreram uma mudança na conformação brônquica que predispõe a asma. O mesmo ocorreu no estudo de Braunstahl et al. que, após estímulo com gramíneas em pacientes com rinite, observou-se obstrução brônquica, infiltração eosinofílica e presença predominante de IL-5, tanto em mucosa nasal e brônquica como no sangue periférico. Evidenciou-se, assim, um quadro de inflamação generalizado, atingindo não só as vias aéreas superiores, o que seria esperado em pacientes com rinite, como também as vias aéreas inferiores, instalando todo o quadro de inflamação brônquica³.

Os estudos apresentados por Constantino e Mello Jr., Braunstahl e Chakir corroboram para a tese da inflamação generalizada das vias aéreas, causadas por um estímulo único, estando asma e rinite interligadas desta forma^{3,6}. No estudo de Linneberg et al, foi avaliada a hiperresponsividade das vias aéreas com testes de provocação usando a histamina, o que mostrou uma prevalência de casos de concomitância envolvendo vias aéreas inferiores e superiores. Assim, verificou-se que, com o uso de histamina, os dois quadros se instalam de forma semelhante⁷.

Outra semelhança encontrada diz respeito à maioria dos fatores de risco serem os mesmos para as duas doenças, como apresentado pelo estudo de Camargos et al., sendo o tabagismo, a poluição, os fatores genéticos e imunológicos, a história familiar de alergia e a atopia os mais evidenciados³. O tratamento eficaz da rinite não só controla, como também pode prevenir o surgimento futuro da asma, o que torna indispensável a investigação desta em pacientes com rinite persistente. De modo análogo, é importante que sejam investigados de forma sistemática os sinais e sintomas dos asmáticos, devido a alta prevalência destes pacientes com rinite. Como identificado por Polosa et al., pacientes com rinite apresentam chance 7,8 vezes maior de desenvolver asma do que pacientes na ausência da doença. Com isso, há consensos na literatura de que o tratamento deve contemplar ambas as afecções¹.

Em estudo, Dahl et al. avaliaram o efeito da fluticasona (glicocorticoide de potente ação anti-inflamatória) nasal e brônquica, e os resultados mostraram que o grupo de pacientes que recebeu esses medicamentos associados apresentou maiores benefícios do tratamento. Também foi verificado esse resultado nos estudos de Stelmach et al., porém houve divergência entre os resultados desses trabalhos com relação aos pacientes que receberam apenas corticosteroides nasais¹.

Na análise de Dahl, os pacientes tratados apenas com o corticosteróide inalatório apresentaram melhora somente da asma, enquanto os tratados apenas com corticoide tópico nasal (fluticasona), tiveram melhora somente da rinite. Comparativamente, Stelmach et al. demonstraram que o tratamento com corticosteroide nasal não só reduziu os sintomas nasais, mas também a hiperreatividade brônquica e os sintomas da asma, resposta essa observada após quatro semanas de tratamento. Possivelmente este fato explica a diferença desse grupo com relação aos estudos de Dahl et al., que teve duração de apenas quatro semanas.

Negligenciar a associação entre essas duas doenças pode trazer prejuízos importantes para o tratamento dos pacientes com consideráveis repercussões clínicas¹.

De acordo com o que foi discutido, após o estudo da fisiopatologia, histopatologia, imunologia e clínica, foi observado que ambas as doenças se apresentam como manifestação de uma única entidade clínica, possuindo apresentações semelhantes, apesar da diferente topografia, podendo inclusive uma se apresentar como fator de risco para a outra.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Após a realização do presente estudo, pode-se observar que a asma e a rinite alérgica, apesar de serem doenças de mecanismos fisiopatológicos e algumas manifestações clínicas distintas, apresentam semelhanças significativas, além de quadro clínico e evolução muito paralelos e correlacionados. Dessa forma, é imprescindível que não se negligencie a relação entre ambas dentro da prática médica, inclusive no momento de se conduzir o tratamento das duas entidades. Evidenciou-se, ainda, a necessidade de se realizarem maiores estudos e pesquisas relacionados ao tema, a fim de compreender alguns aspectos até então não completamente esclarecidos.

REFERÊNCIAS

1. RIZZO, José Ângelo; CRUZ, Álvaro A. "Asma e rinite: uma mesma doença?." Rev. bras. alerg. imunopatol., São Paulo ,v. 30, n. 2, p. 41-46, Mar.-abr. 2007. Acesso em 13 de maio/2015. Disponível em <<http://www.sbai.org.br/revistas/Vol302/asma_e_rinite.pdf>>.
2. IBIAPINA, Cássio da Cunha; SARINHO, Emanuel Savio Cavalcantio; CRUZ FILHO, Álvaro Augusto Souza da; CAMARGOS, Paulo Augusto Moreira. "Rinite, sinusite e asma: indissociáveis?". J. bras. pneumol. [online]. 2006, vol.32, n.4, pp. 357-366. ISSN 1806-3756. Acesso em 13 de maio/2015. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132006000400015>>.
3. CAMARGOS, Paulo Augusto Moreira; RODRIGUES, Mary Elisabeth Santos Moura; SOLE, Dirceu; SCHEINMANN, Pierre. "Asma e rinite alérgica como expressão de uma única doença: um paradigma em construção." J. Pediatr. (Rio J.) [online]. 2002, vol.78, suppl.2, pp. 123-128. ISSN 1678-4782. Acesso em 13 de maio/2015. Disponível em <<http://dx.doi.org/10.1590/S0021-75572002000800003>>.
4. LIMA, Willy Leite et al . "Asma e fatores associados em adolescentes de 13 e 14 anos em São Luís, Maranhão, Brasil." Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro , v. 28, n. 6, p. 1046-1056, June 2012 . Acesso em 13 de maio/2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2012000600004&lng=en&nrm=iso>.

5. LUNA, Maria de Fátima Gomes de; ALMEIDA, Paulo César de; SILVA, Marcelo Gurgel Carlos da. "Prevalência e associação de asma e rinite em adolescentes de 13 e 14 anos de Fortaleza, Ceará, Brasil." *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro , v. 27, n. 1, p. 103-112, Jan. 2011 . Acesso em 13 de maio/2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-311X2011000100011&lng=en&nrm=iso>.
6. CONSTANTINO, Guilherme de Toledo Leme; MELLO JR, João Ferreira de. "Remodelamento das vias aéreas inferiores e superiores". *Rev. Bras. Otorrinolaringol.*, São Paulo , v. 75, n. 1, p. 151-156, Feb. 2009 . Acesso em 13 de maio/2015. Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-72992009000100024&lng=en&nrm=iso>
7. LINNEBERG, Allan et al . Copenhagen Allergy Study. "The link between allergic rhinitis and allergic asthma: a prospective population-based study." *The Copenhagen Allergy Study. Allergy.*, Copenhagen , v. 57, n. 11, p. 1048-1052, Mar. 2002. Acesso em 13 de maio/2015. Disponível em <<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1034/j.1398-9995.2002.23664.x/epdf>>.
8. CAGNANI, Carlos; SOLÉ, Dirceu; DÍAZ, Sandra; ZERNOTTI, Mario; SISUL, Juan; BORGES, Mário, "Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana". *Rev Alerg Mex.*, México DF ,v. 56, n. 2, p. 56-63, Mar. – abr. 2009 Acesso em 13 de maio/2015. Disponível em <http://www.medigraphic.com/pdfs/revalemex/ram-2009/ram092f.pdf>>.