



Revista Portuguesa de Pneumología

ISSN: 0873-2159

sppneumologia@mail.telepac.pt

Sociedade Portuguesa de Pneumologia

Portugal

Cássia CM Brito, Rita de; Silva, Gisélia AP da; Motta, Maria EFA; Brito, Murilo CA  
Associação de sintomas de rinoconjuntivite e asma em adolescentes  
Revista Portuguesa de Pneumología, vol. XV, núm. 4, julio-agosto, 2009, pp. 613-628  
Sociedade Portuguesa de Pneumologia  
Lisboa, Portugal

Disponível em: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=169718537004>

- Como citar este artigo
- Número completo
- Mais artigos
- Home da revista no Redalyc

redalyc.org

Sistema de Informação Científica

Rede de Revistas Científicas da América Latina, Caribe , Espanha e Portugal  
Projeto acadêmico sem fins lucrativos desenvolvido no âmbito da iniciativa Acesso Aberto



CMYK



## Artigo Original *Original Article*

Rita de Cássia CM Brito<sup>1</sup>  
Gisélia AP da Silva<sup>2</sup>  
Maria EFA Motta<sup>3</sup>  
Murilo CA Brito<sup>4</sup>

### Associação de sintomas de rinoconjuntivite e asma em adolescentes

### *The association of rhinoconjunctivitis and asthma symptoms in adolescents*

Recebido para publicação/received for publication: 07.09.28  
Aceite para publicação/accepted for publication: 09.02.17

#### Resumo

**Objectivos** – Determinar a prevalência da associação de sintomas de rinoconjuntivite e asma em adolescentes, analisar se os sintomas de asma são mais intensos e frequentes entre os adolescentes com sintomas de rinoconjuntivite alérgica e avaliar se os adolescentes reconhecem os sintomas de rinoconjuntivite.

**Métodos** – Realizou-se um estudo do tipo corte transversal com dois componentes: um estudo de prevalência e um estudo entre casos (sintomas de rinoconjuntivite), com um grupo de comparação (ausência de sintomas de rinoconjuntivite) a partir de informações dos questionários aplicados na fase 3 do ISAAC, no ano de 2002, na cidade do Recife.

#### Abstract

**Aim** – Our study aimed to determine the rate of association of rhinoconjunctivitis and asthma symptoms in adolescents to analyse whether asthma symptoms are more severe and frequent in asthmatics with concomitant allergic rhinitis and assess if adolescents are aware of having rhinoconjunctivitis.

**Methods** – A cross-sectional study, with two components: a study in prevalence and an inter-case study (rhinitis symptoms) with a comparison group (no rhinitis symptoms), based on information from questionnaires applied in phase 3 of ISAAC in Recife in 2002.

**Results** – Associated rhinoconjunctivitis and probable asthma symptoms were observed in 5.1% of ado-

<sup>1</sup> Mestra em Saúde da Criança e do Adolescente/MSc, *Child and Adolescent Health*

<sup>2</sup> Professora Associada de Pediatria, Pesquisadora CNPQ/Associate Professor, Paediatrics

<sup>3</sup> Professora Adjunta de Pediatria/Adjunct Professor, Paediatrics  
Universidade Federal de Pernambuco

<sup>4</sup> Professor da Pós-Graduação em Saúde Materno Infantil do Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira/Post-Graduate Professor, Mother and Child Health, Instituto Materno Infantil Prof. Fernando Figueira

#### Correspondência/Correspondence to:

Rita de Cássia Coelho Moraes de Brito.

Rua Francisco Alves 325 sala 303 Edf Multimed Ilha Center Ilha do Leite Recife-PE

E-mail: moraesdebrito@gmail.com

Conflitos de interesse: nada a declarar/Conflict of interest: none declared



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

**Resultados** – A prevalência da associação de sintomas de rinoconjuntivite e de provável asma foi de 5,1% (48/940; IC 95%: 3,8 %-6,6%), apenas de asma de 10,9% (103/940; IC 95%: 9,1%-13,1%) e de rinoconjuntivite isolada foi de 9,7% (91/940; IC 95%: 7,9%-13%). Entre os adolescentes com sintomas de rinite, 81,3% (39/48) tinham *provável asma persistente*, 31,8% (48/151) dos com sintomas de asma referiam também sintomas de rinoconjuntivite. Não reconheceram os sintomas de rinoconjuntivite 65,1% (86/132) dos adolescentes que apresentavam esses sintomas.

**Conclusão** – A associação de sintomas de rinoconjuntivite e asma é frequente e está associada à maior gravidade dos sintomas de asma. O facto de os adolescentes não reconhecerem os sintomas de rinoconjuntivite reflecte o subdiagnóstico, que pode resultar na desvalorização dos sintomas e, consequentemente, no tratamento inadequado.

Rev Port Pneumol 2009; XV (4): 613-628



**Palavras-chave:** Asma, rinite, adolescentes, prevalência.

lescents (48/940; CI 95%: 3.8 %-6.6%), probable asthma alone in 10.9% (103/940; CI 95%: 9.1%-13.1%) and rhinoconjunctivitis alone in 9.7% (91/940; CI 95%: 7.9%-13%). Among the rhinitis-bearing adolescents, almost 81.3% (39/48) had persistent probable asthma and 31.8% (48/151) of asthmatic patients rhinoconjunctivitis. 65.1% (86/132) of adolescents with diagnosed rhinitis were unaware of rhinitis symptoms.

**Conclusions** – The association of rhinoconjunctivitis and asthma symptoms is frequent and associated to more severe asthma symptoms. Adolescents' unawareness of rhinitis symptoms reflects the under-diagnosis that can result in downplaying the symptoms, and the consequent undertreatment.

Rev Port Pneumol 2009; XV (4): 613-628

**Key-words:** Prevalence, rhinoconjunctivitis, asthma, adolescents.

### Introdução

Desde há aproximadamente seis décadas, tem sido registada na literatura a interrelação entre rinite e asma, através de estudos fisiopatológicos, epidemiológicos e clínicos, o que forneceu as bases para a hipótese de que rinite seria factor de risco para o desenvolvimento da asma<sup>1,2,3</sup>. No ano de 1999, Mygind e Dahl coordenaram uma extensa revisão da literatura, com a participação de vários especialistas, cujo objectivo foi descrever os fenómenos moleculares e celulares que ocorrem no nariz e no pulmão e que contribuíram para a estruturação de um novo paradigma: o da *unicidade das vias aéreas*<sup>4</sup>.

### Introduction

There has been a rhinitis-asthma association seen in the physiopathological, epidemiological and clinical studies in the literature of the last six decades, leading to the hypothesis that rhinitis is a risk factor for asthma development<sup>1-3</sup>. Mygind and Dahl conducted a literature review in 1999 in which several specialists took part, aiming to describe the molecular and cellular phenomena of the nose and lung which contributed to the forming of a new paradigm, that of the united airways<sup>4</sup>.

This approach was the focus of the 2001 initiative Allergic Rhinitis and its Impact on



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

Em 2001, essa abordagem foi o foco de uma iniciativa conhecida como *allergic rhinitis and its impact on asthma* (ARIA), adaptada para uso em diferentes países, cuja finalidade foi fornecer um guia para orientação de especialistas, clínicos gerais e pediatras, actualizando os conhecimentos sobre a rinite alérgica e o seu impacto na asma<sup>1</sup>.

Nos últimos dez anos, estabeleceu-se um consenso de que um processo inflamatório único explica as alterações fisiopatológicas observadas na rinite alérgica e na asma, fazendo surgir o conceito de que se trata de manifestações clínicas de uma mesma doença: a síndrome alérgica respiratória crónica<sup>1,4,5,6,7</sup>. Baseado no facto de os doentes asmáticos com frequência apresentarem sintomas de rinite, alguns autores, na última década, vêm sugerindo a hipótese de que a presença de doença respiratória baixa seja indicativa de doença alérgica respiratória crónica mais grave<sup>8,9,10</sup>.

Ao longo dos anos, de acordo com os resultados de vários estudos multicéntricos, 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 Chidhood 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<sup>11,12,13</sup>. Evidências epidemiológicas têm consistentemente demonstrado a frequente coexistência de asma e rinite alérgica em muitos doentes, sugerindo que os elos existentes não se devem ao acaso<sup>14,15</sup>.

O aumento da prevalência de asma e rinite alérgica foi atribuído a diversos factores relacionados com o estilo de vida e a exposição aos

Asthma (ARIA), adapted for use in a series of countries. It aimed to provide guidelines for specialties, GPs and pediatricians, updating knowledge on allergic rhinitis and its impact on asthma<sup>1</sup>.

Consensus has been reached over the last ten years that one single inflammatory process explains the physiopathological changes seen in allergic rhinitis and asthma, leading to the idea that these are clinical manifestations of the same disease, Chronic Allergic Respiratory Syndrome<sup>1,4, 5-7</sup>.

As asthma patients frequently present rhinitis symptoms, some authors have suggested over the last decade that low grade respiratory disease can indicate a more severe form of chronic allergic respiratory syndrome<sup>8-10</sup>.

It has become possible to compare inter-regional trends in allergic diseases using the results of multicentre studies, such as The European Community Respiratory Health Survey (ECRHS), the International Study on Asthma and Allergy Asthma in Childhood (ISAAC), the Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) and the Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution, Climate and Pollen (SCARPOL)<sup>11-13</sup>. Epidemiological evidence has consistently shown the frequent coexistence of asthma and allergic rhinitis in many patients, suggesting the links found are not chance<sup>14, 15</sup>.

The increased rate of asthma and allergic rhinitis has been connected to several life-style factors and exposure to environmental aeroallergens<sup>16</sup>. In Brazil there is a significant city-to-city variation in the rate of allergic rhinitis and asthma<sup>17-19</sup>, possibly due to the country's extensive geographical



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

aeroalergénios ambientais<sup>16</sup>. No Brasil, é observada uma variação significativa nas prevalências de rinite alérgica e asma nas diferentes cidades do país<sup>17,18,19</sup>, o que poderia ser atribuído à sua grande extensão geográfica, com condições climáticas e ambientais peculiares. É importante determinar a frequência dessa associação em nosso meio, tendo em vista que o reconhecimento da síndrome alérgica respiratória crônica alerta o médico para a existência de um grupo de doentes de risco que necessita de maiores cuidados. O inadequado controlo dos sintomas de rinite alérgica em doentes que tenham também sintomas de asma pode contribuir para o aumento da frequência e da gravidade das crises, dificultando o controlo clínico, levando a uma maior necessidade do uso de fármacos, quando comparado com indivíduos sem sintomas nasais<sup>20,21,22</sup>.

O objectivo deste estudo foi determinar a prevalência da associação de sintomas de rinoconjuntivite e asma em adolescentes escolares, verificar se a gravidade dos sintomas de asma é maior entre os que também são portadores de sintomas de rinoconjuntivite e avaliar se os adolescentes reconhecem que são provavelmente portadores de rinoconjuntivite.

### Métodos

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

Este estudo foi realizado na cidade do Recife a partir das informações contidas nos questionários da fase 3 do protocolo ISAAC, respondido por adolescentes de 13 e 14 anos no ano de 2002<sup>11</sup>.

spread and consequent climactic and environmental variations.

It is important to assess the rate of this association as recognising chronic allergic respiratory syndrome alerts the physician to an at-risk patient group in need of greater care. Poorly managed allergic rhinitis symptoms in patients with concomitant asthma symptoms can lead to increased and more severe crises, and complicate clinical management. This in turns leads to a greater need for medication than in patients with no nasal symptoms<sup>20-22</sup>.

Our study aimed to determine the association of rhinoconjunctivitis and asthma symptoms in adolescents to analyse whether asthma symptoms are more severe in asthmatics with concomitant allergic rhinitis and assess if adolescents are aware of being carriers of rhinoconjunctivitis.

### Methods

This was a cross-sectional study, with two components: a study into prevalence and an inter-case study (rhinitis symptoms) with a comparison group (no rhinitis symptoms), based on information from questionnaires filled in by 13-14 year olds in Recife in 2002 during ISAAC phase 3<sup>11</sup>.

We used Epi-Info 6.0 software to calculate the size of the sample to ensure the number of questionnaires available was sufficient to carry out this study. Taking the rate of concomitant rhinoconjunctivitis/asthma symptoms in the same patient as 5.1% with a 30% variation and 95% confidence interval gave us a total of 726. We used all the completely filled in questionnaires (940) to give greater consistency to the statistical analysis. Table I shows the questions used to create



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

O tamanho da amostra foi calculado através do software Epi-Info 6.0, com o objectivo de assegurar que o número de questionários disponíveis era suficiente para a realização deste estudo. Considerando a prevalência da associação num mesmo doente de sintomas de rinoconjuntivite e asma de 5,1%, a variação em torno dessa prevalência de 30% e o intervalo de confiança de 95%, o número obtido foi de 726. Optou-se por se utilizar todos os questionários disponíveis com informações completas (940), para dar maior consistência à análise estatística. As questões utilizadas para a composição do banco de dados estão listadas na Tabela I. O banco de dados foi digitado em dupla entrada e posteriormente validado.

Foi utilizado para identificar os casos de asma o critério de provável asma estabelecido por Ferrari *et al* (1988), e que considera como: **Provável 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 rinoconjuntivite proposto pelo manual do ISAAC; **Rinoconjuntivite** – Espirros, coriza, prurido nasal nos últimos 12 meses, associado a lacrimejamento e prurido ocular<sup>23</sup>. A definição de gravidade da asma foi baseada na IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma<sup>24</sup>; **Provável asma intermitente** – exacerbações raras (ter uma a três crises por ano sem alteração do sono), sem limitação de actividade (sem tosse noturna ou chiado após exercício), despertar nocturno raro (nenhuma vez acordou com chiado); **Provável asma persistente** – exacerbações que afectam o sono e a actividade (doente com mais de quatro crises por ano ou uma a três crises por ano com alteração do

the data bank. The data bank was imputed using the double entry method and after validated.

The Ferrari *et al.* (1988) criterion of 'Probable Asthma' was used to identify asthma cases, taking as 'Probable Asthma' four or more crises over the last 12 months; or one to three crises associated to sleep disturbance due to wheezing or whistling of the chest; or one to three crises with no disturbed sleep, with wheezy chest after exercise and/or dry cough at night without having a cold or 'flu'. The comparison group consisted of adolescents with no ISAAC mandated rhinoconjunctivitis symptoms, taking rhinoconjunctivitis as sneezing, mucous or runny nose over the last 12 months associated to teary and runny eyes<sup>23</sup>.

The definition of severity of asthma was based on the IV Brazilian Asthma Management Guidelines<sup>24</sup>: 'Intermittent Probable Asthma' was defined as occasional crises (one-three a year with no disturbed sleep) with no limit to daily routine activity (no night cough or wheezy chest after exercise), occasional awakening at night (no awakening due to wheezing or whistling of the chest). 'Persistent Probable Asthma' was defined as crises affecting sleep and daily routine activities (four plus crises a year or one-three with disturbed sleep), limit to daily routine activity (one-three crises a year with wheezy chest after exercise and night cough), awakening at night (awakening due to wheezing or whistling of the chest at least one night a week and one or more nights a week).

We used Epi-Info 6.0 software for statistical analysis and the chi-squared test to analyse inter-group frequencies, with a 5% level of significance. To analyse if the ado-





CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

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

## Questionário 1 (13 a 14 anos)

Sexo  Masculino  Feminino2 – Nos últimos 12 (doze) meses você teve chiado no peito (cansaço sibilos, piado)?  Sim  Não3 – 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 crises4 – 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 semana5 – 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  Não7 – Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado (cansaço, sibilos, piado) no peito após exercícios físicos?  
 Sim  Não8 – 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  Não3 – Nos últimos 12 (doze) meses, este problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?  
 Sim  Não5 – Alguma vez na vida você teve rinite?  
 Sim  Não

sono), limitação da actividade (uma a três crises por ano com chiado após exercício e tosse nocturna), despertar nocturno (doentes 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 Epi-Info, versão 6.0. Para analisar as diferenças de frequências entre os grupos, foi utilizado o teste do quiquadrado ( $\chi^2$ ), aceitando-se o nível de significância de 5%.

lescent recognised having rhinocconjunctivitis symptoms, we set the degree of simple agreement between the adolescent's self-report on having this condition and a diagnosis of the condition as based on our study criteria.

The study was approved by the Ethics in Research Committee of the Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira – IMIP. (Protocol no. 704).



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

Table I – ISAAC questions used in gathering a data bank

### Questionnaire 1 (13-14 year olds)

Male     Female

2 – Have you had wheezing or whistling in the chest in the last 12 months?  Yes  No

3 – How many attacks have you had of wheezing or whistling in the chest in the last 12 months?  
 none  1-3  4-12  over 12

4 – How many times has your sleep been disturbed due to wheezing or whistling in the chest in the last 12 months?  
 never  less than once a week  one or more nights a week

5 – Has your speech been limited by wheezing or whistling in the chest in the last 12 months?  Yes  No

7 – Has your chest been wheezy after exercise in the last 12 months?  
 Yes  No

8 – Have you had a dry cough at night without having a cold or 'flu in the last 12 months?  
 Yes  No

### Questionnaire 2 (13 - 14 years old)



2- Have you had a runny or blocked nose without having a cold or 'flu in the last 12 months?  
 Yes  No

3- Has this nose problem been accompanied by itchy-watery eyes in the last 12 months?  
 Yes  No

5- Have you ever had rhinitis?  
 Yes  No

Para verificar se o adolescente reconhecia ter sintomas de rinoconjuntivite, determinou-se o grau de concordância simples entre a opinião do adolescente sobre ser portador dessa condição e esse diagnóstico, segundo os critérios do estudo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto Materno Infantil Professor Fernando Figueira – IMIP. (Protocolo n.º 704).

### Results

The sample was composed of 431 (45.8%) male and 509 (54.2%) female adolescents aged 13-14 years old. The prevalence of association symptoms of rhinoconjunctivitis and probable asthma was observed in 5.1% of adolescents (48/940; CI 95%: 3.8 %–6.6%), probable asthma in 10.9% (103/940; CI 95%: 9.1%–13.1%) and rhinoconjunctivitis in 9.7% (91/940; CI 95%: 7.9%– 13%).



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

**Resultados**

A amostra foi composta por 431 (45,8%) adolescentes do sexo masculino e 509 (54,2%), do sexo feminino com idades de 13 a 14 anos.

A prevalência da associação de sintomas de rinoconjuntivite e de provável asma foi de 5,1% (48/940; IC 95%: 3,8% - 6,6%), de provável asma isoladamente de 10,9% (103/940; IC 95%: 9,1% - 13,1%) e da rinoconjuntivite isolada de 9,7% (91/940; IC 95%: 7,9% - 13%). Entre os adolescentes do sexo masculino, a prevalência da associação rinoconjuntivite e de provável asma foi de 3,7% (16/431; IC 95%: 2,2% - 5,8%), de provável asma de 9,5% (41/431; IC 95%: 7,0% - 12,6%) e da rinoconjuntivite de 8,3% (36/431; IC 95%: 6,0% - 11,2%); no sexo feminino, a prevalência da associação rinoconjuntivite e de provável asma foi de 6,3% (32/509; IC 95%: 4,4% - 8,6%), de provável asma de 12,2% (62/509; IC 95%: 9,5% - 15,2%) e da rinoconjuntivite, 10,8% (55/509; IC 95%: 8,3% - 13,7%). As razões de prevalências, em relação ao sexo encontram-se no Quadro II.

The rhinoconjunctivitis/probable asthma association rate in male adolescents was 3.7% (16/431; CI 95%: 2.2%-5.8%), probable asthma 9.5% (41/431; CI 95%: 7.0%-12.6%) and rhinoconjunctivitis 8.3% (36/431; CI 95%: 6.0%-11.2%). The rhinoconjunctivitis/probable asthma association rate in female adolescents was 6.3% (32/509; CI 95%: 4.4%-8.6%), probable asthma 12.2% (62/509; CI 95%: 9.5%-15.2%) and rhinoconjunctivitis 10.8% (55/509; CI 95%: 8.3%-13.7%). Table II shows the gender distribution of the allergic rhinitis/asthma association.

31.8% (48/151) of the adolescents meeting the probable asthma criteria were diagnosed as having concomitant rhinoconjunctivitis. 11.5% (91/789) of the adolescents without asthma were diagnosed as having concomitant rhinoconjunctivitis. This difference was statistically significant ( $p < 0.01$ ). There was a 28.1% (16/57) rate of rhinoconjunctivitis/probable asthma association in male



Quadro II – 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

Table II – Gender distribution of the allergic rhinitis/asthma association

Rate	Gender		Ratio of rate
	Male n= 431	Female n = 509	
Allergic rhinitis/asthma	3.7	6.3	1.7
Asthma	9.5	12.2	1.3
Rhinitis	8.3	10.8	1.3



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

Entre os adolescentes que preencheram os critérios para provável asma, 31,8% (48/151) foram diagnosticados como portadores de rinoconjuntivite, e, entre os adolescentes sem sintomas de asma, a frequência de portadores de rinoconjuntivite foi de 11,5% (91/789), diferença com significância estatística ( $p<0,01$ ). Entre os adolescentes com provável asma do sexo masculino, a associação rinoconjuntivite e de provável asma foi de 28,1% (16/57), enquanto nos adolescentes não asmáticos, a rinoconjuntivite estava presente em 9,6% (36/374), diferença com significância estatística ( $p <0,01$ ). No sexo feminino, a associação rinoconjuntivite e de provável asma esteve presente em 34,1% (32/94) das adolescentes com provável asma e, nas adolescentes que não tinham sintomas de asma, a rinoconjuntivite estava presente em 13,2 % (55/415). Diferença com significância estatística ( $p <0,01$ ).

A análise da gravidade da asma encontra-se no Quadro III. Dentre os doentes com ri-

gender probable asthmatics while 9.6% (36/374) of non-asthmatic male adolescents had rhinoconjunctivitis. This difference was statistically significant ( $p<0.01$ ). There was a 34.1% (32/94) rate of rhinoconjunctivitis/probable asthma association in female gender probable asthmatics while 13.2% (55/415) of non-asthmatic female adolescents had rhinoconjunctivitis. This difference was statistically significant ( $p<0.01$ ). Table III shows the analysis of asthma severity. 18.7% (9/48) of patients with rhinoconjunctivitis had intermittent probable asthma and 81.3% (39/48) persistent probable asthma. This difference was not statistically significant ( $p=0.11$ ). 65.1% (86/132) of the adolescents with rhinoconjunctivitis did not recognise that they had the disease and 17.6% (136/774) of those who had had no rhinoconjunctivitis symptoms in the last twelve months stated



**Quadro III – Gravidade da asma e opinião do adolescente em relação à presença de rinite alérgica**

Gravidade da asma	Rinite		Total
	Sim	Não	
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 \* $p=0,11$

**Table III – Asthma severity and adolescents' perceptions of any concomitant allergic rhinitis**

Asthma severity	Rhinitis		Total
	Yes	No	
Intermittent	9 (18.7%)	32 (31.0%)	41 (27.1%)
Persistent	39(81.3%)	71 (69.0%)	110(72.8%)
Total	48 (100%)	103 (100%)	151(100%)

Note: \* $p=0.11$



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

noconjuntivite, 18,7% (9/48) tinham provável asma intermitente e 81,3% (39/48) provável asma persistente, diferença sem significância estatística ( $p = 0,11$ ).

Entre os adolescentes portadores de rinoconjuntivite, 65,1% (86/132) não reconheciam ser portadores da doença e, entre os que não tinham sintomas de rinoconjuntivite 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%.

### 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 autoaplicável e/ou videoquestionário<sup>11</sup>. O Brasil teve participação na primeira e última fases do protocolo com recolha de informações em 20 cidades nas várias regiões do país, na fase 3<sup>17</sup>. Definindo provável asma e rinoconjuntivite de modo semelhante a esse estudo, Riede *et al*<sup>25</sup> observaram que, entre adolescentes escolares de Curitiba, a prevalência da associação rinoconjuntivite e de provável asma na fase 3 do ISAAC-Brasil foi de 5,2%. A prevalência dessa associação ainda não havia sido determinada em Recife, o que foi objectivo 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<sup>8,11,19,25</sup>, nos últimos anos, que mostram uma elevada associação desses sintomas num mesmo indivíduo.

that they had the disease. The degree of agreement of true positive and true negative answers was 72.8%.

### Discussion

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) was an important milestone in epidemiology studies into the rate of asthma and allergic disease in children and adolescents. It allowed assessment of the prevalence of these diseases in different parts of the world through use of a self-administered written or video questionnaire<sup>11</sup>. Brazil was a part of the first and last phases of the protocol with data collection in 20 cities throughout the country in phase 3<sup>17</sup>. Defining probable asthma and rhinoconjunctivitis in line with this study, Riede *et al*<sup>25</sup> observed a 5.2% rate of rhinoconjunctivitis/probable asthma association in Curitiba area adolescents in phase 3 of ISAAC-Brazil. The rate of this association was not known in Recife and that was the aim of this study. Based on ISAAC protocol questionnaires administered in Recife in 2002 the rate was 5.1%; (CI 95%: 2.2%-5.8%), corroborating data published by several authors<sup>8,11,19,25</sup> over the last few years. This shows a high association of these symptoms in the same individual.

Some of the standard questions established in the ISAAC protocol were used to diagnose probable asthma, although the questionnaire was drawn up for epidemiological analysis, limiting its use for clinical interest analysis as isolated questions cannot lead to a definite clinical diagnosis.

We found in our study a higher rate of rhinoconjunctivitis/probable asthma association in female adolescents than males, with





CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

Algumas perguntas padronizadas, estabelecidas no protocolo ISAAC, foram utilizadas para o diagnóstico de asma provável; entretanto deve salientar-se que o questionário foi elaborado para análise epidemiológica, ficando limitado, seu uso a uma análise de interesse clínico, pois as perguntas isoladas não podem levar ao diagnóstico clínico definitivo. Neste estudo, observou-se uma prevalência mais elevada para a associação rinoconjuntivite e provável asma no sexo feminino, em relação ao sexo masculino, sendo maior a razão de prevalência da associação rinoconjuntivite e de provável asma. Esta frequência de doenças alérgicas maior em raparigas foi concordante com resultados obtidos em outros estudos<sup>15,18</sup>.

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 facto de o desenvolvimento das vias aéreas no sexo masculino ser desacelerado em relação ao sexo feminino até à puberdade, quando ocorre uma aceleração de todos os índices de função pulmonar em rapazes e melhoria da musculatura respiratória durante esse período<sup>26</sup>. 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 protectora, os esteróides femininos são pró-inflamatórios e aumentam a susceptibilidade à atopia<sup>26</sup>.

A elevada prevalência de doenças alérgicas em todo o mundo e a frequente associação de rinite alérgica/asma dá sustentação à hipótese que atribui à presença de sintomas

a greater rhinoconjunctivitis/probable asthma association ratio. This increased rate of allergic diseases in female adolescents has been seen in other studies<sup>15,18</sup>.

There are different rates in asthma and allergic diseases in terms of gender, with a higher rate in males before puberty and an inversion of this after and during childbearing years. Several reasons could account for this difference. One is that the male airway develops more slowly than the female airway until puberty, when there is an acceleration of all lung function indexes in males and growth in respiratory musculature<sup>26</sup>. Hormonal changes also seem to be associated to the inversion of this gender-disease relationship. Testosterone is an immunosuppressor with a probable protective action while female steroids are pro-inflammatory and increase susceptibility to allergy<sup>26</sup>.

The high prevalence of allergic disease world-wide and the frequent allergic rhinitis/asthma association lends credence to the hypothesis attributing nasal and lung symptoms in the same individual to a more severe form of the disease. This leads to a high number of health service appointments, increasing these patients' medical costs due to the increased number of hospital admissions and quantities of medication needed to manage the disease<sup>10,20,21</sup>.

Kocevar *et al.*, in a retrospective cohort of 2961 asthmatic children aged under 15 years old saw that children with allergic rhinitis and asthma needed a greater amount of medication to manage the disease, had greater recourse to health services and had more hospital stays than children with asthma only, corroborating the hypothesis that the rhinoconjunctivitis/probable asthma association is a condition associated to greater





CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

nasais e pulmonares no mesmo indivíduo com uma doença de maior gravidade. Este facto acarreta considerável número de atendimento nos serviços de saúde, elevando os custos com esses doentes devido a um maior número de internamentos e da necessidade de se usar uma maior quantidade de fármacos para se obter o controlo da doença<sup>10,20,21</sup>.

Kocevar *et al.*, numa coorte retrospectiva envolvendo 2961 crianças asmáticas menores de 15 anos, observaram que crianças com rinite alérgica e asma necessitavam de mais fármacos para controlar a doença, frequentavam mais vezes os serviços de saúde e se internavam mais que crianças que apresentavam apenas asma, corroborando o conceito de que a associação asma/rinite alérgica é uma condição associada a maior gravidade<sup>22</sup>. Estes resultados foram confirmados por outros autores<sup>20,21</sup>.

No presente estudo, foi avaliada a frequência de rinoconjuntivite entre prováveis asmáticos e observou-se que os sintomas nasais entre os adolescentes com asma foi maior do que naqueles sem provável 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 doentes entre 20 e 44 anos de idade, dos quais 10 210 responderam de modo adequado às informações sobre asma e rinite, realizaram testes alérgicos, espirometria, broncoprovocação com metacolina e dosagem total de IgE. A prevalência de asma foi de 2% nos indivíduos sem rinite e de 13% nos indivíduos com rinite. Aproximadamente 71%

disease severity<sup>22</sup>. These results were confirmed by other authors<sup>20,21</sup>.

We assessed the frequency of rhinoconjunctivitis in probable asthmatics and saw a higher prevalence of nasal symptoms in adolescents with asthma than in those without, strengthening the likelihood of the link between the upper and lower airway.

A large-scale 2004 clinical study in 31 centres in Europe, the USA and New Zealand analysed the allergic rhinitis/asthma relationship. Questionnaires were given out to 90,478 patients aged 20 – 44 and 10,210 of these replied correctly to information on asthma and rhinitis, undergoing allergy tests, spirometry, bronchial challenge tests with methacoline and total serum IgE measurement. There was a 2% rate of asthma in non-rhinitis individuals and a 13% rate in those with rhinitis. Approximately 71% of asthma patients reported rhinitis symptoms, interpreted by the authors as a confirmation of the rhinitis-asthma link. This study also saw that bronchial hyperresponsiveness measured by methacoline stimulation was twice as frequent in rhinitis (19.3%) than non-rhinitis patients (8.7%) in a population of non-asthma patients. The authors suggest that rhinitis and asthma are part of the same disease of the airway<sup>13</sup>.

Linnenberg *et al.*, in an important Danish longitudinal study<sup>27</sup> observed that allergic rhinitis and asthma tended to occur as a response to the same allergen, although patients with allergic rhinitis to pollen presented less asthma symptoms than patients with allergic rhinitis to exposure to environmental allergens (house dust mites and animal dander), which could suggest more severe chronic allergic respiratory syndrome. Guerra *et al.*, used part of this sample (1655





CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

dos doentes com asma referiram 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 doentes com rinite (19,3%), quando comparado com doentes sem rinite (8,7%), na população de doentes sem asma. Os autores sugerem que rinite e asma são partes de uma mesma doença das vias aéreas<sup>13</sup>.

Linnenberg *et al.*, em importante estudo longitudinal na Dinamarca<sup>27</sup>, observaram que rinite alérgica e asma tendem a ocorrer como resposta ao mesmo alérgeno porém os doentes com rinite alérgica ao pólen apresentam menos sintomas de asma do que os doentes 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 doentes) do Tucson Epidemiology Study of Obstructive Lung Disease, observaram que mais de 76% dos asmáticos tinham rinite alérgica<sup>14</sup>. Solé *et al* encontraram, na cidade de São Paulo, uma prevalência de rinite alérgica entre adolescentes asmáticos de 42%<sup>8</sup>. Foram utilizadas algumas perguntas do questionário ISAAC para diagnosticar a gravidade da asma, pois nenhuma pergunta isolada é suficiente para definir esse problema<sup>18,25</sup>. Isto deve ser visto com cautela, uma vez que o questionário foi elaborado para embasar estudos epidemiológicos e a sua utilização para responder a perguntas, que são de interesse para a clínica, fica limitada. Outrossim, adaptar conceitos de diretrizes clínicas às categorizações utilizadas no ISAAC tem as suas limitações. Os estudos epidemiológicos vi-

patients) in the Tucson Epidemiology Study of Obstructive Lung Disease, observing that over 76% of asthmatics had allergic rhinitis<sup>14</sup>. Solé *et al.* found a 42% prevalence of allergic rhinitis in asthmatic adolescents in São Paulo<sup>8</sup>.

We used some of the ISSAC questionnaire to diagnose asthma severity as no question in isolation was sufficient to define this problem<sup>18,25</sup>. This must be viewed with caution as the questionnaire was devised to reinforce epidemiology studies and is limited in its use to respond to questions of interest to the physician. Additionally, adapting concepts from clinical guidelines to the categories used in ISAAC has its limits. Epidemiology studies seek to track the distribution of an event in the population while guidelines are primarily to define individual conduct.

ISAAC having been validated for asthma and allergic rhinitis in São Paulo and for asthma in Curitiba in phase 1 does not guarantee adequate understanding of the questions in other parts of the country, something which could prove a limitation when the questionnaire is used in other regions.

Recognising chronic allergic respiratory syndrome symptoms is vital to the physician as the treatment approach will be different to that instituted for patients with only nasal or only lung symptoms. It is also vital that the individual in question recognises his/her symptoms to avoid exposure to risk factors. Allergic rhinitis is not taken as a severe disease, meaning the symptoms are often undervalued, despite the patient's and his/her family's quality of life being compromised. For the physician, the nose is an organ which does not often play a large part





CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

sam informar a distribuição de um evento na população, enquanto as directrizes têm como prioridade definir condutas individuais.

O facto de o ISAAC ter sido validado para asma e rinite alérgica na cidade de São Paulo e para asma em Curitiba, na fase 1, não garante que o entendimento das questões se faça de modo adequado em outros locais do país, o que pode vir a ser uma limitação quando o questionário é aplicado em outras regiões.

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

Um dos objectivos do estudo foi observar se os sintomas de prurido nasal, coriza, espirros e lacrimejamento eram reconhecidos pelos adolescentes como sintomas de rinoconjuntivite. Neste estudo, 65,2% (86/139) dos adolescentes responderam não ter rinoconjuntivite, embora preenessem os critérios para este diagnóstico clínico. Por outro lado, apenas 17,6% (136/774) afirmaram ter rinoconjuntivite, sem preencher os critérios estabelecidos. A maioria dos adolescentes com rinoconjuntivite não sabia que apresentava esta doença, o que pode estar relacionado

in drawing up a clinical file, questioning a patient about his/her symptoms and in the physical examination.

One of our aims was seeing if adolescents recognised the symptoms of runny nose, mucus, sneezing and teary eyes as being rhinoconjunctivitis symptoms. 65.2% (86/139) of the adolescents in our study reported that they did not have rhinoconjunctivitis, while meeting the criteria for a clinical diagnosis of the disease. Only 17.6% (136/774) stated they had rhinoconjunctivitis without meeting the established criteria. The majority of the adolescents with rhinoconjunctivitis were unaware they had this disease, which could be connected to the underdiagnosis and undervaluation of rhinoconjunctivitis-related symptoms. Not identifying rhinoconjunctivitis symptoms as a clinical sign of chronic allergic respiratory syndrome could be an important factor in the inadequate response to treatment instituted for lung symptoms as this is very often instituted without taking nasal symptoms into consideration.

The natural course of allergic diseases is known as the atopic march<sup>28</sup> in which there is a typical sequence of progression of clinical signs of atopic dermatitis, foodstuff allergy and respiratory allergy.

Identifying asthma-associated rhinitis is important in deciding on which treatment should be instituted and can add to a more effective management of symptoms in cases where treatment of asthma only is foregrounded. Reports from different authors corroborate the concept of the united airway, recognising one single treatment for this disease. Recognition of nasal symptoms as a pillar of chronic allergic respiratory syn-





CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

com o subdiagnóstico ou a não valorização dos sintomas relacionados com a condição. O facto de não identificar os sintomas de rinoconjuntivite como uma das manifestações clínica da doença alérgica respiratória crónica pode ser factor importante na resposta inadequada ao tratamento instituído para os sintomas pulmonares, muitas vezes realizado sem que se considerem os sintomas nasais.

O curso natural das doenças alérgicas é conhecido como marcha atópica<sup>28</sup>, em que ocorre uma sequência típica de progressão de sinais clínicos de dermatite atópica, alergia alimentar e alergia respiratória.

A identificação da rinite associada à asma é importante para a tomada de decisão terapêutica e pode contribuir para o controlo mais efectivo dos sintomas, em relação aos casos onde só o tratamento medicamentoso da asma é priorizado. Os relatos de diferentes autores 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 da síndrome alérgica respiratória crónica, implica uma abordagem terapêutica mais abrangente, que culminará no controle adequado dos sintomas, repercutindo a melhoria da qualidade de vida do indivíduo acometido, bem como dos seus familiares.

drome implies a broader treatment approach which will culminate in appropriate management of symptoms, providing improved quality of life for the sufferer and his/her family.



## Bibliografia/Bibliography

1. 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.
2. Benedictis FM, Bush A. Rhinosinusitis and asthma: Epiphénoménon or causal association? *Chest* 1999; 111:550-556
3. 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-S128.
4. Mygind N; Dahl R. The nose and paranasal sinuses in asthma. *Allergy* 1999; 54(Suppl 57):5-159.
5. Corren J. The impact of allergic rhinitis on bronchial asthma; *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101:S 352-S356.
6. Bousquet J, Jacquot W, Vignola M, Bachert C, Cauwenberghes PV. Allergic rhinitis: A disease remodeling the upper airways? *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113:43-49.



CMYK



## ASSOCIAÇÃO DE SINTOMAS DE RINOCONJUNTIVITE E ASMA EM ADOLESCENTES

Rita de Cássia CM Brito, Gisélia AP da Silva, Maria EFA Motta, Murilo CA Brito

7. 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.
8. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspritz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16: 121-125.
9. Polosa R, Al-Delaimy W, Russo C, Picollo 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 Out 21]: [aproximadamente 11p.] Disponível no site <http://respiratory-research.com/content/6/1/153>.
10. 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; 35:282-287.
11. Ascher M, Montefort S, Bøjkstein B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, Williams H. 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: 733-743.
12. 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; 8:161-176.
13. 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: 301-304.
14. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 419-425.
15. Leynaert B; Neukirch F; Demoly P; Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000; 106: S201-S205.
16. Duhme H, Weiland SK, 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.
17. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspritz 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: 341-346.
18. Ferrari FP, Rosário Filho NA, Ribas LFO, Callefe LG. Prevalence of asthma in schoolchildren in Curitiba-ISAAC. *J Pediatr (Rio J)* 1998; 74:299-305.
19. 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.
20. 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: 723-727.
21. 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* 2005; 1: 129-134.
22. Kocevar S, Thomas J, Jonson L, Valorvista E, Kristensen F, Yin DD, Bisgaard H. Association between allergic rhinitis and hospital resource use among asthmatic children in Norway. *Alergy* 2005; 60: 338-342.
23. 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.
24. Grossman J. One airway, one disease. *Chest* 1997; 111(Suppl 2):1S-16S.
25. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *J Bras Pneumol* 2006; 32 (Suppl 7): S447-S474
26. Riedi CA, Rosário NA, Ribas LFO, Backes AS, Kleinmuntz GF, Popija M, Reisdorfer S. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers *J Invest Allergol Clin Immunol* 2005; 15:183-188.
27. M Osman Therapeutic implications of sex differences in asthma and atopy. *Arch Dis Child* 2003; 88:587-590.
28. 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: 1048-1052.
29. Spergel JM. Atopic march: link to upper airways. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005; 17:21.

