Renata Gontijo Lima de Souza

Prevalência de asma, rinite e eczema atópicos em escolares de 6 a 7 anos na região oeste da cidade de São Paulo, através do questionário padronizado do “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*” (ISAAC) - Fase IIIB

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências.

Área de concentração: Pediatria

Orientador: Dra. Cristina Miuki Abe Jacob

São Paulo

2006

DEDICATÓRIA

**Ao meu marido, Alexandre, pelo apoio incondicional para a
realização dos meus sonhos.**

**Aos meus pais, Nilza e Renato, cujo maior cuidado na vida
foi para com a educação dos filhos, hoje quatro médicos.**

AGRADECIMENTOS

Aos Professores: Prof. Dr. Yassuhiko Okay, Prof. Dr. Flávio A. Costa Vaz, Profa. Dra. Sandra Josefina Ferraz E. Grise e Profa. Dra. Magda Maria Salles Carneiro-Sampaio pelo apoio neste projeto.

À Dra. Cristina Miuki Abe Jacob, orientadora sempre presente, pelo apoio profissional, pela paciência em esperar o tempo necessário para que todos os obstáculos fossem contornados. Referência para a minha vida pessoal de força e determinação para atingir degraus mais altos na vida.

Ao Dr Antonio Carlos Pastorino, professor e amigo, pelo companheirismo durante a execução de todo o projeto, estímulo na conclusão desta dissertação, além da imprescindível ajuda na organização gráfica.

Ao Coordenador Nacional do Projeto ISAAC, Prof. Dr. Dirceu Solé, pela oportunidade de participar deste projeto na região oeste de São Paulo.

Às assistentes da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança: Dra Ana Paula Moschione Castro, Dra. Eugénia Maria Grilo Carnide, Dra. Ângela Bueno Ferraz Fomin pela amizade e carinho sempre incentivadores.

À Dra. Rejane Rimazza Dalberto Casagrande, amiga com quem compartilhei as dificuldades e alegrias do trabalho de pesquisa em campo, pelo exemplo de dedicação e disciplina.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leone pelo auxílio fundamental na organização dos dados, interpretação e análise estatística.

Ao Dr. Julio Nophal, amigo e incentivador, pelo cuidado e disponibilidade para as correções finais.

Às amigas, ex-complementandas da Unidade de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança: Dra. Fabiana Hashimoto, Dra. Andréia R. Penha, Dra. Renata Tambelini e Dra. Kelly A. Furuta, que participaram durante a fase de coleta de dados.

À Bibliotecária do Instituto da Criança Sra. Mariza Umetsu pelo auxílio na correção das referências.

Às Diretoras, Coordenadoras e Professoras das escolas Municipais da NAE-12 pela colaboração fundamental na aplicação dos questionários.

Aos alunos das escolas Municipais da região oeste de São Paulo pela participação no estudo ISAAC.

À Sra Elisabete, pela paciência admirável e competência na organização dos questionários e no contato telefônico com os responsáveis pelos alunos na coleta de dados para o término do projeto.

“O que vale na vida não é o ponto de partida e sim a caminhada. Caminhando e semeando, no fim terás o que colher”

Cora Coralina

SUMÁRIO

Listas de Abreviaturas

Lista de Tabelas, Quadro, Figura e Gráfico

Lista de Anexos

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	02
1.1 Asma	06
1.2 Rinite	11
1.3 Eczema	14
1.4 ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood	17
2. OBJETIVOS	33
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	35
3.1 Descrição da região oeste do município de São Paulo: aspectos físicos, demográficos e sócio-econômicos.....	35
3.2 Seleção das escolas e metodologia de aplicação dos questionários	36
3.3 Descrição do Questionário	42
3.4 Cálculo da amostra inicial	48
3.5 Cálculo do valor de prevalência corrigida	49
3.6 Métodos estatísticos	50
3.7 Aspectos éticos	51

4. RESULTADOS	53
4.1 Prevalências de Asma e sintomas associados	
(Módulo 1)	53
4.2 Prevalência de Rinite e sintomas associados	
(Módulo 2)	57
4.3 Prevalência de Eczema e sintomas associados	
(Módulo 3)	60
4.4 Prevalência da associação entre os sintomas de Asma, Rinite e Eczema	62
5. DISCUSSÃO.....	68
6. CONCLUSÕES.....	100
7. ANEXOS	103
8. REFERÊNCIAS.....	117

LISTA DE ABREVIATURAS

ARIA	Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma
ARIZ-Q	Arizona Questionnaire
ATS	American Thoracic Society
ATS-DLD	American Thoracic Society – Division of Lung Disease
BMRC	British Medical Research Council
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
DALYs	Disability-adjusted life years
EA	Eczema Atópico
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
EMEFs	Escolas Municipais de Ensino Fundamental
EMEI	Escolas Municipais de Ensino Infantil
ETAC	Early treatment of the atopic child
EUA	Estados Unidos da América
GINA	Global Initiative for Asthma
HH	Hipótese da Higiene
IC	Intervalo de Confiança
IgE	Imunoglobulina E
IIDC	International ISAAC Data Centre
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
IUATLD	International Union Against Tuberculosis and Lung Disease
MRC	Medical Research Council
NAE-12	Núcleo de Ação Educativa 12
NHLI	National Heart and Lung Institute
OMS	Organização Mundial de Saúde
OR	<i>Odds Ratios</i> ou Razão das Chances
QE	Questionário Escrito
RA	Rinite Alérgica
SAM	Study of Atopic March
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis
TAFQ	Tasmania Asthma Foundation Questionnaire
TCHI	Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TH1	Linfócitos T Helper 1
TH2	Linfócitos T Helper 2
VQ	Vídeo Questionário

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Distribuição dos 3.312 escolares de 6-7 anos pelas escolas participantes, seu distrito de localização e percentual de participação de cada escola.....	41
Tabela 2	Prevalência dos sintomas de Asma (%), segundo o sexo, em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo	55
Tabela 3	Prevalência encontrada e corrigida dos sintomas de asma (%) em 3.312 escolares de 6-7 anos, na região oeste da cidade de São Paulo	56
Tabela 4	Prevalência de escolares com provável asma (%), segundo o sexo, em 3.312 escolares de 6-7 anos, na região oeste da cidade de São Paulo	56
Tabela 5	Prevalência dos sintomas de rinite (%), segundo o sexo, em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo	58
Tabela 6	Prevalência corrigida dos sintomas de rinite (%), em escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo.....	59
Tabela 7	Prevalência dos sintomas de eczema (%), segundo o sexo, em 3.312 escolares de 6-7anos na região oeste da cidade de São Paulo.....	61
Tabela 8	Prevalência corrigida dos sintomas de eczema (%), em escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo.....	61
Tabela 9	Prevalência da associação de sintomas de rinite com a presença de sibilos no último ano em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo.....	63
Tabela 10	Prevalência da associação de sintomas de eczema com a presença de sibilos no último ano em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo.....	63
Tabela 11	Prevalência da associação de sintomas de rinite com a presença de eczema no último ano em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo.....	63
Tabela 12	Comparação das prevalências dos sintomas de alergia entre as Fases I e III do Projeto ISAAC na cidade de São Paulo, nos anos de 1995 e 2002.....	66

LISTA DE QUADRO, GRÁFICO E FIGURA

Quadro 1	Características demográficas e sócio-econômicas dos Distritos Butantã, Vila Sônia, Raposo Tavares, Itaim Bibi, Jaguaré, Morumbi, Pinheiros e Rio Pequeno do Município de São Paulo, incluídos no estudo ISAAC	34
Gráfico 1	Distribuição do número de alunos com resposta positiva aos sintomas nasais pelos meses do último ano, em relação ao sexo, em 3.312 escolares de 6 -7 anos da região oeste da cidade de São Paulo.....	59
Figura 1	Diagrama de distribuição das respostas afirmativas às questões 2 referentes a asma, rinite e eczema e suas associações em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo	64

LISTA DE ANEXOS

ANEXO A	Carta de oficialização do Registro do centro 072 014 com a denominação São Paulo West no ISAAC International Data Centre	103
ANEXO B	Questionário Escrito (QE) do estudo ISAAC aplicado aos 3.312 alunos de 6-7 anos incluídos no estudo – página 1 e 2	104
ANEXO C	Mapa da cidade de São Paulo com sua distribuição de acordo com os núcleos de ação educativa (NAE) – Secretaria de Educação. Na ampliação a localização da NAE 12 – Bairros da região oeste, distribuição das escolas municipais de ensino fundamental (EMEFs), escolas municipais de ensino infantil (EMEIs) e a localização das favelas em cada bairro.....	106
ANEXO D	Escolas pertencentes a NAE-12 que não participaram do estudo ISAAC.....	107
ANEXO E	Carta aos diretores das escolas pertencentes a NAE-12 participantes do estudo ISAAC.....	108
ANEXO F	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Forma simplificada) – TCLE.....	109
ANEXO G	Carta de orientação aos pais dos alunos que apresentaram respostas sugestivas de doenças alérgicas no estudo ISAAC, com os endereços dos serviços médicos mais próximos para atendimento especializado..	110
ANEXO H	Carta de aprovação na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hosp das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo	111
ANEXO I	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido – TCLE.....	112
ANEXO J	Distribuição das respostas às questões de N° 2 dos módulos de Asma, Rinite e Eczema e suas associações em 3.312 escolares de 6 a 7 anos na região oeste da cidade de São Paulo	115

RESUMO

RESUMO

Souza, RGL. Prevalência de asma, rinite e eczema atópicos em escolares de 6 a 7 anos na região oeste da cidade de São Paulo, através do questionário padronizado do “*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*” (ISAAC) - Fase IIIB;2006. 141p.

INTRODUÇÃO: O conhecimento da prevalência das doenças alérgicas é de fundamental importância para a instituição de medidas para sua prevenção. Vários métodos têm sido utilizados para este fim, sendo que recentemente o questionário padronizado ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) tem permitido a comparação dos dados epidemiológicos em várias regiões. **Os OBJETIVOS** deste estudo foram: avaliar a prevalência da asma, rinite e eczema atópicos e sintomas relacionados, entre escolares de 6 a 7 anos, da região oeste da cidade de São Paulo, utilizando-se o questionário escrito ISAAC e comparar os dados encontrados com aqueles obtidos na fase I do Estudo ISAAC em São Paulo, examinando tendências temporais na prevalência das doenças alérgicas.

MÉTODOS: Entre junho e outubro de 2002 foi aplicado questionário escrito ISAAC em 3.312 alunos. As diferenças entre proporções foram avaliadas pelo Teste do Qui-quadrado e quando necessário o Teste Exato de Fisher, sendo também calculados a Razão das Chances (“Odds Ratio” – OR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%) entre os sexos e na associação das doenças alérgicas. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados de significância estatística. Após obtenção dos resultados, procedeu-se a nova análise, convocando-se uma amostra dos alunos que não haviam devolvido

o questionário, sendo estes novos resultados considerados na análise final.

RESULTADOS: As prevalências encontradas foram: asma de 24,4%, diagnóstico médico de asma 5,7%, diagnóstico de asma provável 21,5%, rinite de 25,7%, rinoconjuntivite de 11,3% , diagnóstico médico de rinite 20%, eczema atópico de 9,2% e o diagnóstico pelo critério combinado de 5,7%. Houve associação entre asma, rinite e eczema atópico em 3,8% dos escolares. O sexo masculino foi predominante para sintomas de asma e rinite, não havendo diferença para eczema. Comparando-se os dados da fase I aos dados atuais, observou-se prevalência mais elevada dos sintomas e gravidade de asma e valores menores para sintomas de rinite e eczema.

CONCLUSÕES: As prevalências de asma e rinite neste estudo mostraram valores elevados em comparação ao diagnóstico médico. A prevalência de eczema atópico foi maior que aquela avaliada pelo critério combinado. Houve predomínio do sexo masculino nas respostas positivas para asma e rinite. As associações mais freqüentes foram entre asma e rinite e entre asma e eczema, havendo associação das três doenças em pequeno número de alunos. Em comparação aos dados da Fase I na região centro-sul de São Paulo, observou-se que na região oeste houve maior prevalência dos sintomas e gravidade da asma e menor prevalência de rinite e eczema.

Descritores: Asma, rinite, eczema, prevalência, criança, questionários.

SUMMARY

SUMMARY

Souza, RGL. Prevalence of asthma, rhinitis and atopic eczema in schoolchildren from 6 to 7 years in the west area of the city of São Paulo using the standard questionnaire of the "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" (ISAAC)- Phase IIIB [dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2006. 141p.

INTRODUCTION: The knowledge about the prevalence of allergic diseases is important to introduce prevention strategies. The written questionnaire standardized by "International Study of Asthma and Allergies in Childhood" - ISAAC, has been used to compare epidemiological data from different regions. The aims of the present study were: to evaluate the prevalence of asthma, rhinitis and allergic eczema and related symptoms, among students from 6 to 7 years in the west area of São Paulo city, through the written questionnaire from the ISAAC study, to compare this data with those obtained in ISAAC Phase I in São Paulo identifying temporal trends in the allergic diseases prevalence. **METHODS:** In the period from June to October/2002 written questionnaire were applied to 3312 students. The proportion differences were estimated by Qui-square or Fisher exact test. Odds Ratio (OR) and 95% confidence interval (IC95%) between gender and the allergic diseases were evaluated. Values of $p < 0,05$ were considered statistically significant. **RESULTS:** The prevalence found were: asthma 24,4%, medical diagnosis of asthma 5,7%, probable asthma 21,5%, rhinitis 25,7%, rhino conjunctivitis 11,3%, medical diagnosis of rhinitis 20%, atopic eczema 9,2% and the medical diagnosis by the combined criterion of eczema 5,7%. There was association among asthma, rhinitis and atopic eczema in 3,8% of the schoolchildren. Male sex was prevalent in all of the subjects

regarding asthma and rhinitis, but there was no difference about gender for atopic eczema. In comparison with data from ISAAC phase I, in this study it was observed higher prevalence and severity of asthma and lower values for rhinitis and eczema symptoms. **CONCLUSIONS:** This study demonstrated high prevalence of asthma and rhinitis when compared to their medical diagnosis. The prevalence of atopic eczema was higher than combined criterion. The male gender predominates in all positive responses regarding asthma and rhinitis. The more frequent association was observed between asthma and rhinitis, asthma and eczema, and a low number of schoolchildren presented the three allergic diseases. Comparing with phase carried out at the south area of São Paulo city, in the west region there were higher prevalence of symptoms and severity of asthma, lower prevalence of rhinitis and eczema.

Keywords: Asthma, rhinitis, eczema, prevalence, child, questionnaires.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

As doenças alérgicas têm aumentado sua prevalência nas últimas décadas em todo o mundo, especialmente em países ocidentais. Em estudos epidemiológicos, estas doenças (asma, rinite e eczema) acometem cerca de 30% da população¹⁻³.

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns da infância, sendo que sua prevalência e gravidade aumentou em vários países nas últimas décadas, com tendência posterior a estabilização desses parâmetros. As causas para as oscilações na prevalência têm sido atribuídas à poluição, mudanças dietéticas, maior exposição alergênica e às melhores condições de higiene, com nítidas diferenças na prevalência da asma alérgica entre populações de estilo ocidental ou oriental e urbanas ou rurais. Até recentemente, vários métodos de avaliação não padronizados foram utilizados nos estudos epidemiológicos, dificultando a sua comparação⁴⁻⁸.

A rinite alérgica e o eczema, de forma semelhante à asma, apresentaram aumento de prevalência em várias regiões do mundo, embora o eczema atópico seja a doença alérgica que apresentava menor número de estudos de prevalência até o advento do ISAAC^{3, 4, 9-11}.

A variedade dos métodos utilizados no estudo epidemiológico das três principais doenças alérgicas dificulta a comparação de seus resultados. Nas

últimas décadas, os instrumentos mais utilizados para auxiliar a realização de inquéritos em grupos e amostras populacionais foram os questionários, tanto os aplicados à população por um entrevistador treinado quanto os respondidos pelo próprio entrevistado através de questionários auto-aplicáveis. Estes métodos podem ser questionados pela falta de definição adequada para cada doença, ausência de critérios uniformes que identifiquem estas doenças e o uso incorreto da nomenclatura, além da variabilidade na tradução e interpretação das questões, que dificultam sua comparação espacial e temporal^{5, 7, 12}.

A padronização de um questionário escrito (QE) é essencial em pesquisas clínicas e epidemiológicas para permitir comparações. Além disso, o QE deve ser validado localmente, ou seja, analisado quanto à sua compreensão, linguagem e capacidade para determinar a presença da doença em estudo. Isso é feito pela sua comparação com critérios independentes (diagnóstico por médico, visita domiciliar, avaliações da função pulmonar, testes de broncoprovocação com histamina ou metacolina), sendo geralmente expressos como sensibilidade e especificidade^{5, 7}.

A partir da década de 60, foram elaborados questionários para a investigação de asma que pudessem ser aplicados em várias localidades.

Em 1960, um comitê do “British Medical Research Council” (BMRC) elaborou um QE padrão para doenças respiratórias conhecido como MRC, sendo revisado pela “American Thoracic Society” (ATS) em 1968 e, posteriormente, aplicado em várias partes do mundo^{5, 6, 12}.

Em 1971, o “National Heart and Lung Institute” criou o “NHLI Questionnaire”, baseado no MRC, para ser utilizado nos Estados Unidos. Esse questionário, juntamente com o próprio MRC, foi comparado a um questionário auto-aplicável desenvolvido por Lebowitz e Burrows em 1976, o “Arizona Questionnaire” (ARIZ-Q). Nesta ocasião, observou-se que este questionário auto-aplicável era superior aos outros dois por ser mais rápido, de menor custo e por eliminar problemas resultantes da variabilidade entre diferentes observadores^{5, 6, 12}.

Em 1978, a “American Thoracic Society – Division of Lung Disease” (ATS-DLD) publicou o questionário ATS-DLD-78, tendo como base o NHLI e o MRC. Tratava-se de questionário completo e extenso, que foi bastante usado em inquéritos epidemiológicos sobre asma, sendo validado inicialmente para a faixa etária acima de 13 anos e posteriormente adaptado para ser aplicado a pais e/ou responsáveis de crianças menores de 13 anos de idade (ATS-DLD-78-C)¹³.

Em 1983, Mitchell e Miles validaram o “Asthma Foundation of Tasmania Questionnaire” (TAFQ), utilizando prova de função pulmonar, o que o tornava particularmente útil na distinção entre crianças com sintomas do trato respiratório superior daquelas com asma¹⁴.

Em 1984 foi elaborado um outro questionário, traduzido e aplicado em vários idiomas, o “International Union Against Tuberculosis and Lung Disease” (IUATLD), validado pelo teste de broncoprovocação com histamina⁸. No início dos anos 90, Shaw et al compararam um vídeo-questionário ao IUATLD, que

apresentava cinco pequenos filmes e, após cada uma das cenas, era perguntado se o paciente apresentava sintomas semelhantes, demonstrando ser um instrumento válido e comparável aos testes de broncoprovocação¹².

O European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) foi o primeiro questionário desenvolvido para avaliar o aumento na prevalência de asma na idade adulta em todo o mundo de forma padronizada. Este estudo envolveu 48 centros em 22 países, principalmente da Europa Ocidental, encontrando maior prevalência de asma no Reino Unido, Nova Zelândia, Austrália e Estados Unidos e menor prevalência nas regiões central, sul e norte da Europa¹⁵.

Todos esses questionários eram direcionados basicamente à pesquisa sobre asma. Não foram encontrados questionários semelhantes para a pesquisa específica de rinite e eczema.

Com o objetivo de padronizar um método de investigação epidemiológica das doenças alérgicas na infância, foi criado na Austrália o “International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)”, a partir da união de dois projetos colaborativos multinacionais com crianças, um na Nova Zelândia e o outro na Alemanha¹⁶.

O ISAAC utiliza um questionário escrito (QE) e um vídeo-questionário (VQ) pelos quais são avaliados os sintomas relacionados à asma, rinite e eczema. O método foi validado em vários países, confirmando sua aplicabilidade e reprodutibilidade, passando a ser utilizado em todo o mundo. O QE padronizado foi traduzido em diferentes idiomas, inclusive para o Português,

sendo recomendado uma amostra de 3.000 crianças de 6 a 7 anos e outra de 3.000 adolescentes entre 13 e 14 anos. A amostra deve ser selecionada a partir de registros escolares, sendo que o questionário deve ser respondido pelos pais das crianças menores e pelos próprios adolescentes, após orientação prévia sobre o conteúdo das perguntas. Nos países onde há polinose, é recomendado que o estudo seja realizado antes da estação polínica. O VQ, apesar de bastante interessante, apresenta dificuldades técnicas particularmente nos países em desenvolvimento, sendo aplicado não compulsoriamente apenas no grupo de 13 a 14 anos. Não foi aplicado no Brasil por não estar validado até o momento neste país ^{16,17}.

1.1. ASMA

A Asma é uma das doenças crônicas mais comuns na faixa etária pediátrica, na qual estão envolvidas várias células e mediadores inflamatórios. A inflamação crônica causa aumento da hiperresponsividade brônquica, o que determina episódios recorrentes de chiado, falta de ar, sensação de aperto no peito e tosse. Estes episódios estão associados com obstrução variável do fluxo aéreo, que geralmente é reversível espontaneamente ou com tratamento ¹⁸.

Aproximadamente 300 milhões de pessoas no mundo têm asma, com prevalência variando de 1 a 18% da população em diferentes países. Estima-se que a asma seja responsável por 250.000 óbitos por ano no mundo ¹⁸.

Estudos mostram aumento da prevalência e gravidade em vários países nas últimas décadas. Algumas das explicações para esse fato têm sido

atribuídas a mudanças do estilo de vida e às melhores condições de higiene, caracterizando a HH. Uma interpretação alternativa a esta hipótese foi levantada recentemente, sugerindo que a atopia seja um fator protetor contra infecções nas fases mais precoces da vida e que a evolução da humanidade favoreça indivíduos com predisposição para atopia ¹⁹.

Na infância precoce, particularmente no primeiro ano de vida, a presença de sibilos está associada principalmente a infecções virais. As crianças que mantêm esses sintomas aparentemente têm asma relacionada à atopia e exacerbações recorrentes associadas a exposições alergênicas ²⁰. Clough et al.²¹ demonstraram que a maioria das crianças que aos sete anos de idade apresentavam hiperresponsividade brônquica, tinham história de crises de sibilos quando lactentes.

A asma é uma doença multifatorial, relacionada tanto a influências genéticas quanto ambientais. Vários polimorfismos genéticos têm sido associados com a susceptibilidade para asma e atopia. Entre os fatores considerados de risco para o desenvolvimento de asma, destacam-se a sensibilização precoce a aeroalérgenos, presença de eczema ou rinite alérgica, tabagismo materno durante a gestação, exposição ambiental da criança ao tabagismo, exposição a poluentes atmosféricos, infecções respiratórias do trato inferior por vírus sincicial respiratório ou outros, como rinovírus e metapneumovírus ^{20, 22-24}.

Estudos demonstram que a sensibilidade a ácaros domésticos representa o fator mais importante no desencadeamento de crises de asma. Em

crianças atópicas, as infecções virais também estão claramente envolvidas nas exacerbações ²⁵.

Em relação à higiene, a alta prevalência da asma alérgica tem sido atribuída às mudanças nas interações entre os humanos e os microorganismos, associadas às mudanças no estilo de vida ocidental e às melhores condições de higiene destas populações. A HH foi primeiramente proposta por Strachan DP em 1989, quando relacionou atopia, higiene e número de componentes das famílias. Essa hipótese ainda apresenta dados controversos, embora existam várias evidências para sua constatação ²⁶.

A sensibilização atópica e as doenças alérgicas seguem uma evolução característica conhecida como “Marcha Alérgica”. Indivíduos geneticamente suscetíveis inicialmente desenvolvem eczema e alergia alimentar devido à sensibilização a alérgenos alimentares, seguida por uma sensibilização aos aeroalérgenos, com desenvolvimento de asma e rinite ²⁷⁻²⁹.

Os sintomas de asma desaparecem em 30 a 50% das crianças quando atingem a puberdade, principalmente no sexo masculino, mas dois terços continuam a apresentar sintomas na vida adulta. O prognóstico parece ser pior quando há associação com eczema ou história familiar de eczema. Sabe-se que 5 a 10% das crianças com asma leve terão asma grave quando adultos e aquelas com asma moderada a grave provavelmente continuarão a apresentar algum grau de hiperresponsividade brônquica e manifestações clínicas da asma na idade adulta ³⁰⁻³³.

O custo da asma é considerado tanto em termos diretos, avaliados através de admissões hospitalares e medicações por exemplo, quanto indiretos, como absenteísmo no trabalho e morte prematura. Os custos diretos representam 1 a 3% das despesas médicas na maioria dos países. Em 1998, os custos diretos com asma nos EUA foram estimados em 12,7 bilhões de dólares. Além disso, os causados por baixa qualidade de vida são muito difíceis de serem avaliados. Quando coexistem morbidades como a rinite alérgica, os custos com a asma aumentam ainda mais^{34,35}. O número de “disability-adjusted life years” (DALYs) referentes à asma tem sido estimado em 15 milhões por ano, correspondendo a 1% de todos os “DALYs” perdidos no mundo, o que reflete a alta prevalência e gravidade da doença³⁶.

Na infância, a asma interfere significativamente nas atividades diárias, freqüência e rendimento escolar, qualidade de vida e condições econômicas da família. Na Índia, a média de gastos mensais com medicações para crianças representa um terço do ganho mensal *per capita*^{36,37}.

Vários estudos epidemiológicos surgiram com o objetivo de demonstrar as mudanças na prevalência da asma e identificar fatores de risco envolvidos em tais mudanças.

Peat et al.², estudando escolares de 8 a 10 anos entre 1982 e 1992 na Austrália, demonstraram aumento de duas vezes na prevalência do diagnóstico médico de asma, sibilos no último ano, uso de medicações e presença de mais do que quatro crises no ano. Mais recentemente, Robertson et al.³⁸ avaliaram as mudanças na prevalência de asma, eczema e rinite em escolares de 6 e 7

anos da cidade de Melbourne, entre os anos 1993 e 2002, observando redução de 26% na prevalência de asma no último ano, com aumento na prevalência de rinite e eczema.

Burney et al.³⁹ mostraram aumento na prevalência da asma na Inglaterra, avaliando sintomas respiratórios e diagnóstico de asma em mais de 29.000 escolares entre os anos de 1973 e 1986. Por outro lado, Anderson et al.⁴⁰ estudaram as prevalências de asma, rinite e eczema em adolescentes de 12 a 14 anos durante os anos de 1995 e 2002 nas Ilhas Britânicas, constatando uma redução significativa de asma, rinoconjuntivite e eczema.

Ronchetti et al.⁴¹ realizaram estudo epidemiológico na cidade de Roma em três ocasiões, demonstrando aumento na prevalência de asma em crianças entre os anos de 1974 e 1992 e estabilidade entre 1992 e 1998.

Na Alemanha, Zöllner et al.⁴² não observaram aumento na prevalência de asma e rinite entre os anos de 1992 e 2001.

Mannino et al.⁴³ encontraram aumento tanto na prevalência de asma como nas taxas de óbito decorrentes desta doença nos Estados Unidos entre os anos de 1960 e 1995. Em 2002, este mesmo autor conduziu estudo de vigilância epidemiológica para asma nos Estados Unidos ⁴⁴, desta vez mostrando reversão na tendência anterior entre 1980 e 1995, com estabilização em 1996. Em relação às taxas anuais de óbito por asma, na faixa etária de 5 a 14 anos ocorreu aumento entre 1980 até 1996, seguida de redução em 1999.

No Canadá, Senthilselvan ⁴⁵ estudou a prevalência de asma diagnosticada por médico em crianças e adultos, demonstrando aumento em todas as faixas etárias, especialmente entre crianças e adolescentes.

Na América do Sul, poucos estudos epidemiológicos sobre asma foram desenvolvidos antes dos anos 90, provavelmente pela maior importância das doenças infecciosas agudas e pelas dificuldades inerentes aos estudos epidemiológicos em países dessa região. Em 1987, Carrasco, utilizando as estatísticas oficiais do Uruguai, Peru, México, Brasil, Venezuela, Argentina e Chile, relatou grandes variações na prevalência de asma, de 0,4% no Peru até 4,3% no Brasil. Nestes pacientes asmáticos, 46% referiam história de outras condições alérgicas, como rinite ou eczema ⁴⁶.

Em 1986, Carandina ⁴⁷ descreveu a prevalência de sintomas sugestivos de doenças respiratórias crônicas na população urbana de Botucatu, utilizando o questionário de sintomas respiratórios ATS-DLD-78. Neste estudo observou-se prevalência de asma de 5,3%. A autora sugeriu a realização de novos inquéritos epidemiológicos em todo o Brasil, com metodologia adequada e uniforme, que possibilitasse a comparação dos resultados e viabilizasse medidas e programas de intervenção.

1.2. RINITE

A rinite alérgica (RA) é definida clinicamente como doença inflamatória do nariz, com envolvimento de mecanismos imunológicos mediados por IgE,

após exposição da mucosa nasal a alérgenos. Caracteriza-se por manifestações clínicas como rinorréia, espirros, obstrução e prurido nasal ⁴⁸.

Sua classificação foi recentemente reavaliada pelo projeto ARIA – Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. Anteriormente, dependendo da exposição alérgica, a rinite era dividida em sazonal, perene e ocupacional. Muitas críticas pesavam sobre essa classificação, motivando o surgimento da atual, na qual classifica-se a rinite alérgica em quatro tipos: leve intermitente, leve persistente, moderada a grave intermitentes e moderada a grave persistentes ⁴⁸⁻⁵¹.

A RA representa uma doença bastante comum, atingindo 10 a 25% da população geral, e estudos epidemiológicos documentam um aumento da sua prevalência nos últimos anos em todo o mundo. A rinite está relacionada à piora da qualidade de vida, produtividade no trabalho e rendimento escolar, o que faz desta doença um problema global de saúde pública ⁵².

Antes da década de 1990, os estudos de prevalência de rinite eram poucos e usavam metodologia distinta, o que não permitia comparações. Entretanto, houve nítido aumento de importância da RA na literatura médica no decorrer do século XX ^{53,54}.

Ninan e Russell ⁵⁵ avaliaram 2.743 escolares na faixa etária de 8 a 13 anos em 1964 e compararam com outras 4.003 crianças nesta mesma faixa etária em 1989 na Escócia. Observaram aumento da prevalência de diagnóstico de asma, rinite e eczema, com nítido predomínio do sexo masculino.

Na Inglaterra e país de Gales, comparando-se pesquisas realizadas em 1970 e 1981, observou-se aumento da prevalência de rinite ⁵⁶.

Na Suíça, Aberg et al. ⁵⁷ descreveram aumento de prevalência de asma, rinite e eczema atópicos e correlacionaram regiões de clima mais frio com o maior número de casos. A prevalência das três doenças aumentou praticamente em duas vezes, quando comparada a estudo semelhante realizado 12 anos antes.

Avaliando prevalência de asma e RA em 1977 e 1991 na Finlândia, Rimpela et al. ⁵⁸ descreveram aumento em três vezes de asma diagnosticada por médico e rinite alérgica em pacientes de 12 a 18 anos de idade. A prevalência de rinite aumentou de 5% em 1977 para 14,9% em 1991.

Existe uma forte relação entre rinite e asma, tanto do ponto de vista epidemiológico quanto fisiopatológico. De fato, estudos têm considerado a asma e a RA como manifestações de um mesmo processo inflamatório das vias aéreas ^{58,59}.

A rinite também pode ser considerada um fator de risco para o desenvolvimento de asma, estando presente em 80 a 90% dos pacientes que têm asma ⁶⁰. Guerra et al. ⁶¹ demonstraram, em extenso estudo longitudinal, que a rinite é fator de risco independente, pois aumenta a chance de desenvolvimento de asma em três vezes tanto em pacientes atópicos quanto nos não-atópicos. Em estudo recente, Bousquet et al. ⁶² observaram a presença de asma em 24% dos pacientes avaliados como portadores de RA e em apenas

2% do grupo controle. Os pacientes com rinite moderada e grave apresentavam prevalência maior de asma, de 33%.

Solé et al.⁶³ observaram que a associação de asma com rinite e eczema está relacionada à maior gravidade da asma, avaliada através da dificuldade para falar durante a crise de asma, presença de mais de quatro crises no último ano, frequência de distúrbios do sono devido ao chiado e crise associada a exercícios. Em todos esses parâmetros, os pacientes que apresentavam associação entre rinite e asma obtiveram prevalência mais elevada de asma grave e nos pacientes que também apresentavam eczema essa prevalência foi ainda maior.

1.3. ECZEMA

O eczema atópico (EA) é um processo inflamatório crônico da pele, caracterizado por prurido intenso, que cursa com crises de piora clínica. É a oitava doença mais comum em pessoas com menos de 25 anos de idade. Geralmente apresenta-se como a primeira doença atópica da criança, sendo diagnosticado no primeiro ano de vida em 50% dos casos^{64,65}.

Seu diagnóstico é essencialmente clínico, através de critérios maiores e menores propostos por Hanifin e Rajka em 1980 e adotados mundialmente. Os critérios maiores são prurido, progressão crônica, história familiar e pessoal de atopia, localização típica das lesões em face e superfícies extensoras em crianças menores e eczema flexural com liquenificação em crianças maiores e adultos. Os critérios menores incluem lesões dermatológicas como xerose,

ictiose, ptíriase alba e hiperlinearidade palmar, ceratocones, curso influenciado por fatores emocionais e ambientais, dermatite não-específica de mãos e pés, infecções cutâneas, além de outros sinais de atopia, como pregas infraorbitais de Dennie-Morgan, conjuntivite, catarata sub-capsular, hiper-IgE e alergia alimentar ^{66,67}. Dependendo da intensidade dos sintomas e da evolução, a doença classifica-se em leve, moderada e grave. A avaliação da gravidade pode ser avaliada através de um escore de pontuação denominado SCORAD⁶⁸.

O EA frequentemente representa o início da chamada “marcha atópica”, seguido pelo desenvolvimento de rinite em 70% e asma em 50% dos casos. A presença de eczema, rinite e asma é conhecida como “tríade atópica”, que costuma estar associada com níveis elevados de IgE sérica e crises relacionadas a exposições ambientais, particularmente a aeroalérgenos ^{64,68}.

Além da história familiar de atopia, nitidamente importante no desencadeamento do EA, vários fatores de risco já foram relacionados à piora clínica, como contato com aeroalérgenos, alérgenos alimentares, agentes irritantes da pele, extremos de umidade ou temperatura, além de soluções alcoólicas e adstringentes, que são secativos⁶⁹. Alguns agentes infecciosos também estão relacionados à recidiva do eczema, manutenção da atividade da doença ou indução de resistência ao tratamento através de modulação do sistema imunológico. Neste grupo, destacam-se o *Staphylococcus aureus* e alguns fungos, como as espécies de *Malassezia* ^{70,71}.

À semelhança do que foi descrito para asma e rinite, estudos demonstram aumento na prevalência de eczema nas últimas décadas ⁷². Além

dos já citados nos tópicos de asma e rinite, vale ressaltar um trabalho no qual foram investigados fatores sociais e perinatais em adolescentes da Inglaterra, País de Gales e Escócia através de dois estudos de coorte prospectiva. A prevalência de eczema aumentou principalmente no sexo masculino, nos filhos mais velhos e entre os que foram amamentados ao seio por mais de um mês ¹¹.

Taylor et al. ⁷³ estudaram a prevalência de eczema em três coortes de crianças que haviam nascido nos anos de 1946, 1958 e 1970, e observaram índices de 5,1%, 7,3% e 12,2%, respectivamente. Estes autores sugeriram que esse aumento refletia mudança secular no diagnóstico de eczema, além de alterações no padrão alimentar das crianças.

Apesar de não se tratar de uma doença com alta mortalidade, o EA tem alta morbidade, com comprometimento significativo da qualidade de vida. A maioria dos pacientes que apresentam a forma leve têm remissão espontânea da doença, mas 77 a 91% dos que apresentam as formas moderada e grave mantêm os sintomas por toda a vida. Além da gravidade, outros fatores de mau prognóstico são história familiar de atopia, sexo feminino, associação com outras manifestações atópicas e evolução da doença por mais de seis anos ^{66,74}. Williams e Stracham ⁷⁵ observaram o prognóstico a longo prazo do eczema na infância através do estudo de coorte "National Child Development Study". Observaram que a idade de início dos sintomas de eczema pode ser maior que aquela referida pela maioria dos estudos e que o prognóstico a longo prazo desses pacientes é pior que aquele relatado em estudos anteriores, especialmente quando se consideram as recorrências tardias.

1.4. ISAAC - International Study of Asthma and Allergies in Childhood

Vários métodos foram utilizados nos estudos epidemiológicos da asma e das diversas doenças alérgicas, dificultando a comparação de seus resultados. Com o objetivo de padronizar um método de investigação epidemiológica internacional e regional das doenças alérgicas e monitorizar a prevalência e gravidade da asma, rinite e eczema ao longo do tempo, foi criado, em 1991, o “International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)” que avalia os sintomas relacionados a estas três doenças. Pearce et al.⁷⁶, conduzindo estudo piloto do ISAAC, descreveram a aplicação tanto do VQ como do QE em cinco regiões de quatro países: Adelaide (n = 1.428 alunos) e Sidney (n = 1.519) na Austrália; West Sussex (n = 2.097) na Inglaterra; Bochum (n = 1.928) na Alemanha e Wellington (n = 1.863) na Nova Zelândia.

O método se mostrou de fácil aplicação, tendo sido validado em vários países, confirmando sua aplicabilidade e reprodutibilidade, passando a ser utilizado em todo o mundo. No Brasil, o módulo um do QE sobre asma foi validado por Solé et al.⁷⁷, o módulo dois sobre rinite por Vanna et al.⁷⁸ e o módulo três de eczema foi validado por Yamada et al.⁷⁹. A validação construtiva do módulo asma, utilizando o teste de broncoprovocação com metacolina, foi realizado no Brasil por Camelo-Nunes et al.⁸⁰.

O Estudo ISAAC foi elaborado para ser realizado em três fases, descritas a seguir.

ISAAC Fase I: Desenvolvida entre os anos de 1992 e 1996, descreveu a prevalência de asma, rinite e eczema atópicos em duas faixas etárias (6 a 7 e 13 a 14 anos de idade). Na faixa etária de 6 a 7 anos, participaram 91 centros em 38 países, totalizando 257.800 questionários respondidos pelos pais ou responsáveis das crianças. Entre alunos de 13 a 14 anos, onde a participação era obrigatória para todos os centros, participaram 155 centros de 56 países, totalizando 463.801 adolescentes^{81,82}.

Na faixa etária de 13 a 14 anos, houve diferença de 20 a 60 vezes na prevalência de asma, rinite e eczema entre os diversos centros. Para asma, as maiores prevalências de sintomas nos últimos 12 meses foram em centros no Reino Unido, Austrália, Nova Zelândia e República da Irlanda, seguidos pela maioria dos centros das Américas do Norte, Central e do Sul. As prevalências mais baixas foram encontradas em vários centros de países da Europa Oriental, Indonésia, Grécia, China, Taiwan, Uzbequistão, Índia e Etiópia. Na faixa etária de 6 a 7 anos, a informação dos pais e/ou responsáveis sobre sibilos nos últimos 12 meses variou de 4,1 a 32,1% com menores taxas na Índia, Indonésia, Irã e Malásia, e taxas mais elevadas na Austrália, Brasil, Costa Rica, Nova Zelândia e Panamá^{82, 83}.

No caso da rinoconjuntivite (associação das perguntas sobre sintomas de rinite e prurido ocular com lacrimejamento), as prevalências de sintomas no último ano variaram de 0,8% a 14,9% entre as crianças de 6 a 7 anos e de 1,4% a 39,7% nas de 13 a 14 anos. Os centros com maior prevalência de

rinoconjuntivite freqüentemente estavam relacionados com locais de maior polinização, dispersos por todo o mundo, enquanto os com menor prevalência estavam em alguns locais da Europa Oriental, regiões central e sul da Ásia, localização esta similar à encontrada com baixa prevalência para asma^{83, 84}.

Quanto ao EA, as taxas de prevalências na faixa etária de 6 a 7 anos foram de menos de 2% no Irã até mais de 16% no Japão e Suécia, enquanto entre o grupo de 13 a 14 anos as mesmas variaram de menos de 1% na Albânia até mais de 17% na Nigéria. Os índices mais altos de prevalência de sintomas de EA foram relatados na Austrália e norte da Europa, além de alguns centros na Escandinávia e África que não estavam entre os centros de maior prevalência para asma. Os de menor prevalência foram semelhantes aos encontrados com menores prevalências de asma e rinite, nas regiões central e leste da Europa e Ásia^{83, 85}.

Na Europa Ocidental, houve aumento na prevalência de asma e eczema atópico sob influências climáticas nas duas faixas etárias. Notou-se aumento da freqüência dos sintomas de asma de 2,7% quando a média anual de umidade relativa “indoor” aumentou em 10%, enquanto a altitude, a variação anual de temperatura e a umidade relativa “outdoor” estiveram inversamente relacionados com a prevalência de asma. A prevalência de sintomas de eczema foi diretamente proporcional à latitude e inversamente à média anual de temperatura “outdoor”⁸⁶.

No Reino Unido, 27.507 adolescentes participaram da fase I do ISAAC, encontrando-se prevalência de sintomas asma de 33,3% e de rinite de 37,9%.

Entre os alunos que referiam associação com sintomas conjuntivais, 34,1% os localizaram entre os meses de março a setembro. A presença de eczema nos últimos 12 meses foi de 16,4%. Observou-se que 47,6% de todas as crianças referiam pelo menos uma das manifestações de atopia, enquanto 4% apresentavam as três simultaneamente ⁸⁷.

Na Antuérpia (Bélgica), a prevalência de asma nas duas faixas etárias foi de 14,9% e 24,3%, de rinite 30,5% e 75%, e de eczema 19,3% e 23%. Considerando as três doenças, na faixa etária 6 a 7 anos a prevalência de respostas positivas foi maior no sexo masculino, enquanto na idade 13 a 14 anos o sexo feminino predominou em relação ao masculino quando se avaliou rinite e eczema, mas não asma ⁸⁸.

A prevalência de asma na América Latina só havia sido descrita por Carrasco em 1987, mostrando variações entre 0,4 a 4,2%, sendo de difícil comparação pela falta de definições e metodologia ⁴⁶. Nove países da América Latina participaram da fase I do ISAAC com 17 centros envolvidos, totalizando 52.549 questionários preenchidos na faixa etária de 13 a 14 anos e 36.264 na de 6 a 7 anos. A prevalência de sibilância nos últimos 12 meses variou de 8,6 a 32,1% na faixa etária de 6 a 7 anos, descrevendo-se valores de prevalência mais altos na cidade de San José (Panamá), seguidos pelos dados dos centros brasileiros. No caso dos adolescentes, a prevalência de sintomas de asma nos últimos 12 meses variou de 6,6% a 27%. Salvador, no Brasil, teve índices mais altos, de 27,1%, seguido pelo Panamá, com 23,7%. As menores taxas de prevalência de asma nas duas faixas etárias foram encontradas no México, de

8,9% e 6,6%. Encontrou-se menor prevalência de asma em centros com altos níveis de poluição atmosférica, sugerindo que a inalação crônica de ar poluído não se relaciona a maiores prevalências de asma ⁸⁹.

Na cidade de Cuernavaca (México), observou-se nas duas faixas etárias baixas prevalências de asma (8,9% e 6,6%), rinite (9,6% e 10,1%), e eczema (10,1% e 10,6%). Os sintomas de asma grave foram mais freqüentes no grupo de 6 a 7 anos ⁹⁰.

No Brasil, sete centros participaram da fase I: Curitiba, Porto Alegre, São Paulo, Recife, Uberlândia, Itabira e Salvador, sendo que este último participou apenas com a faixa etária de 13 a 14 anos. A prevalência de sibilos nos últimos 12 meses variou de 16,1% em Itabira a 27,2% em Recife na faixa etária de 6 a 7 anos. A freqüência de asma diagnosticada por médico variou de 4,7% em Itabira a 16,8% em Porto Alegre. Entre os adolescentes, a prevalência de sintomas de asma nos últimos 12 meses variou de 9,6% em Itabira a 27,1% em Salvador e o diagnóstico médico de asma, 4,8% em Itabira a 21,9% em Porto Alegre. Recife apresentou os maiores índices de prevalência e gravidade nas duas faixas etárias ⁹¹. Quanto aos sintomas de rinite, na faixa etária de 6 a 7 anos a prevalência nos últimos 12 meses variou de 20,2% em Uberlândia a 33,8% em São Paulo, a freqüência de associação com sintomas oculares foi de 9,8% em Uberlândia a 28,9% em Itabira, a interferência com atividades diárias variou de 13,2% em Uberlândia a 20,9% em São Paulo e a presença de diagnóstico médico de rinite foi de 9,3% em Itabira, chegando a 28,8% em São Paulo. Na faixa etária de 13 a 14 anos, a prevalência de sintomas nasais no

último ano variou de 24,1% em Recife a 46% em Salvador, a ocorrência de associação com sintomas oculares foi significativamente mais alta em Itabira (25,5%) e Salvador (25%), a interferência com atividades diárias variou de 15,1% em Salvador a 24,2% em Porto Alegre e o diagnóstico médico de rinite foi mais alto em São Paulo (31,7%) e mais baixo em Curitiba (7,9%) ⁹².

Em Curitiba, observou-se prevalências de “provável asma” de 15,7% e 11,6% nas faixas etária de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos, respectivamente. Estes valores foram encontrados correlacionando perguntas sobre o número de crises no último ano, interrupção do sono por sibilância, asma induzida por exercícios e tosse noturna. A prevalência de resposta positiva à questão 2 foi de 22,9% e 18,5% nas duas faixas etárias. A frequência de eczema foi de 11% e 10%, respectivamente. Vale ressaltar que entre os alunos de 6 a 7 anos o percentual de devolução dos questionários foi de 58%, o que pode ter causado algum viés na pesquisa ^{93, 94}.

Em Uberlândia, também foi adotado o critério “asma provável”, com prevalências de 15% e 16,8% em crianças de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos, respectivamente. Houve predomínio do sexo masculino na primeira faixa etária e do sexo feminino entre os adolescentes. Houve associação dos grupos de “provável asma” e “provável rinite alérgica” em 21,3% das crianças de 6 a 7 anos e em 39,1% do grupo de 13 a 14 anos. Também houve associação com “provável eczema” em 14,3% e 16,7% das crianças com “provável asma” nas faixas etárias de 6 a 7 anos e 13 a 14 anos ⁹⁵.

Em São Paulo, o questionário ISAAC fase I foi aplicado em 1995 por Solé D et al. na região centro-sul da cidade, em escolas com alunos de média e baixa renda. A amostra foi de 3.005 escolares de 6 a 7anos e 3.008 de 13 a 14 anos. A questão referente ao conhecimento prévio do diagnóstico de asma reconhecido pelos pais ou pelo adolescente foi positivamente respondida em apenas 6,1% entre os escolares de 6 a 7anos e 10% entre os de 13 a 14anos. Já a questão referente à presença de sibilos nos últimos 12 meses foi positiva em 21,3% dos escolares de 6 a 7anos e 23,3% entre os de 13 a 14 anos, o que pode demonstrar o desconhecimento ou a falta de diagnóstico de asma. A gravidade dos sintomas foi semelhante nas duas faixas etárias e, na faixa etária de 6 a 7 anos, houve predomínio do sexo masculino, enquanto entre os adolescentes não se observou diferenças entre os gêneros. A prevalência dos sintomas nasais nos últimos 12 meses foi similar nas duas faixas etárias, de 33,8% para crianças de 6 a 7 anos e 34% para 13 a 14 anos, com predomínio do sexo masculino na primeira faixa etária e do sexo feminino entre os adolescentes. A maior frequência de rinite foi observada nos meses mais frios do ano e o diagnóstico médico de rinite foi mais alto entre os adolescentes que nas crianças de 6 a 7 anos ^{77, 78}.

Quanto aos sintomas de EA no último ano, na faixa etária de 6 a 7anos a prevalência foi significativamente maior quando comparada aos adolescentes em ambos os gêneros. A frequência dos sintomas indicativos de gravidade e a prevalência de diagnóstico médico foi semelhante nos dois grupos etários ⁷⁹.

Apesar de não ter entrado como centro na fase I do ISAAC, em 1998/99 foi realizado estudo na cidade de Cuiabá, estado do Mato Grosso, com 2.735 alunos de 6 a 7 anos e 3.509 de 13 a 14 anos, aplicando-se a metodologia ISAAC. As prevalências de sintomas nas duas faixas etárias foram, respectivamente: sibilos alguma vez na vida 46,7% e 44,3%, sibilos nos últimos 12 meses 22,7% e 21,2%, limitação da fala 4,7% e 4%, chiado após exercício 6,3% e 18,2%, tosse noturna nos últimos 12 meses 38,5% e 45,8%, asma alguma vez na vida 28,2% e 26,4%. Vale ressaltar que, nesta última pergunta, o termo “bronquite” foi usado como sinônimo de asma, o que provavelmente aumentou a frequência de respostas positivas ⁹⁶.

Outro estudo brasileiro realizado em 1998/1999 foi o de Rios et al. ⁹⁷, com adolescentes em duas cidades da região metropolitana do Rio de Janeiro, Duque de Caxias e Seropédica. Sabendo-se que a primeira cidade apresentava índices de poluição atmosférica bem piores em relação à segunda, observou-se prevalência de sibilos nos últimos 12 meses de 19% e 15%, com presença de uma a três crises de sibilância no último ano em 14,5% e 11% nas cidades de Duque de Caxias e Seropédica, respectivamente.

A variabilidade dos padrões de prevalência observados no mundo, principalmente em relação aos sintomas de asma, não pôde ser explicada pelo conhecimento atual de suas causas, o que incentivou o surgimento da fase II da pesquisa ISAAC.

ISAAC Fase II: iniciou-se em 1998 e foi projetada para investigar a importância relativa de possíveis fatores etiológicos de interesse que surgiram da Fase I. Foram incluídos, além dos QE, questionários complementares de fatores de risco, exame da pele, testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI), broncoprovocação, dosagem de IgE total e específica e quantificação dos ácaros e endotoxinas na poeira doméstica, além de validar o questionário escrito, como descrito no manual da Fase II ⁹⁸.

A fase II do estudo ISAAC foi realizada em 36 centros de 22 países, sendo 25 na Europa: Albânia, Estônia, França (6 centros), Alemanha (2 centros), Grécia (2 centros), Itália, Islândia, Holanda, Noruega, Portugal, Espanha (4 centros), Suécia, Turquia e Inglaterra. Os demais 11 centros estão localizados em 8 países: Brasil, China (3 centros), Equador, Geórgia, Ghana, Índia (2 centros), Oman e Nova Zelândia. A participação desses centros vem sendo muito demorada, pois em muitos deles até 50% dos estudantes realizam TCHI, dosagens sanguíneas e/ou testes de broncoprovocação ⁹⁹.

Burr et al. ¹⁰⁰ avaliaram a relação da prevalência de asma, rinite e eczema com a exposição a pólenes em centros na Europa, Sydney (Austrália) e Kuwait. Observaram associação inversa entre a contagem polínica e os sintomas de rinite, mas esta mesma associação não foi significativa com asma e eczema. Esse estudo corroborou outros que afirmam que viver em fazendas e áreas rurais pode ser um fator protetor para o desenvolvimento de asma e rinite ¹⁰¹⁻¹⁰³.

Na Alemanha, foi feito estudo da distribuição e fatores de risco relacionados ao EA nas cidades de Dresden (Alemanha Oriental) e Munich (Alemanha Ocidental), com foco especial nos fatores ambientais relacionados pela HH. Foram realizados, além do QE do ISAAC, questionário complementar, exame físico e TCHI. Observou-se que a história materna e paterna de EA ou RA e o sexo feminino estavam diretamente relacionadas à presença de EA, mas não se observou qualquer relação com o número de irmãos mais velhos, animais de estimação, frequência de episódios de febre e quarto próprio da criança no primeiro ano de vida ¹⁰⁴.

Meerwaldt et al.¹⁰⁵ investigaram a prevalência de doenças atópicas entre crianças portadoras de *diabetes mellitus* tipo I, notando menor prevalência de asma, rinite e eczema. Este estudo contribuiu com a teoria de que pacientes com doenças mediadas por linfócitos TH1 apresentam menores prevalências de atopia ^{106, 107}.

Camelo-Nunes realizou estudo utilizando marcadores objetivos como o teste de broncoprovocação com metacolina, questionário suplementar sobre história familiar de doenças alérgicas e exposição ambiental e TCHI para validação construtiva do módulo asma do QE, definindo a questão “sibilos nos últimos 12 meses” como melhor quesito para diferenciar asmáticos de não-asmáticos. Nessa ocasião, comparou dados coletados em 1995 para a fase I do ISAAC com novos dados coletados em 1998/ 1999, observando que na faixa etária de 6 a 7 anos não houve aumento significativo da prevalência de asma diagnosticada por médico, embora maior gravidade fosse detectada. Na faixa

etária de 13 a 14 anos, observou diminuição tanto da prevalência de asma diagnosticada quanto da gravidade ⁸⁰.

Wandalsen utilizou esta mesma casuística de 1999 e estudou a faixa etária de 6 a 7 anos em sua dissertação de mestrado. Além dos dados de asma já referidos, observou diminuição significativa na prevalência cumulativa de rinite alérgica (28,8% versus 25,3%), de sintomas de rinite no último ano (33,8% versus 29,8%), e de rinite segundo escore global de sintomas (34,7% versus 29,8%). A prevalência de sintomas de eczema nos últimos 12 meses foi semelhante nas duas fases do estudo, de 10,6% em 1996 e 9,9% em 1999, a gravidade definida por distúrbios do sono aumentou de 20% para 23% e o diagnóstico médico de eczema foi de 11,4%, bem semelhante ao observado em 1996, que era de 13,2% ¹⁰⁸. Na faixa etária de 13 a 14 anos, a prevalência de sintomas de eczema nos últimos 12 meses foi de 8,1% em 1996 e 8,8% em 1999, a interferência com o sono foi positiva em 3% e 2,7% e o diagnóstico médico de eczema foi de 14% e 15% nas duas fases da pesquisa. Na maioria dos critérios abordados, houve predomínio do sexo feminino sobre o masculino nesta faixa etária ¹⁰⁹.

ISAAC Fase III: foi elaborada aplicando-se a mesma metodologia da Fase I, examinando tendências temporais na prevalência de asma, rinite e eczema atópicos e sua gravidade nos centros que participaram da primeira fase, além de incentivar o recrutamento de “novos” centros ¹¹⁰. A fase III é de grande importância por ressaltar tendências nas prevalências de asma, rinite e

eczema atópicos, observar se elas são uniformes no mundo e identificar fatores que podem ser relacionados a estas tendências, sendo sua metodologia descrita no Manual da fase III ¹¹⁰ e por Ellwood et al. ¹¹¹ em 2005.

Foi realizada em 280 centros de 106 países, logo pôde-se observar um quadro mais global das doenças atópicas. Na América do Sul, a Fase III se iniciou em 2001 com mais de 40 centros em 9 países, sendo que 16 centros repetiram a Fase I e foram considerados Fase IIIA e os demais centros iniciaram sua inclusão no estudo ISAAC sem a realização da Fase I, sendo considerados Fase III B.

Maziak et al. ¹¹² publicou o primeiro estudo comparando as fases I e III do ISAAC na Alemanha. Descreveu aumento da prevalência de sibilância nos últimos 12 meses entre alunos de 13 a 14 anos de 2,3% e 4,4% nos sexos masculino e feminino, respectivamente, enquanto na faixa etária de 6 a 7 anos este aumento foi de 1,6% e 5,2%. Na Espanha ¹¹³, por outro lado, houve aumento na prevalência dos sintomas de asma quando se considerou a faixa etária de 6 a 7 anos, de 3,7% para o sexo masculino e 2,9% para o feminino, enquanto entre os adolescentes houve discreto aumento de 0,3% no sexo masculino e diminuição de 0,4% para o sexo feminino. Já em relação aos sintomas de RA, houve aumento significativo da prevalência na faixa etária de 6 a 7 anos, com predominância do sexo masculino. As maiores frequências foram descritas nos centros de Astúrias, Madrid, Cartagena e Bilbao e as menores em Barcelona, Castellon e Pamplona. ¹¹⁴

Vários estudos publicados recentemente têm mostrado evidências de estabilização da prevalência das doenças atópicas, após décadas de aumento. Isso pode estar associado a implementação de programas de prevenção e tratamento principalmente da asma, ou ainda ao fato das influências ambientais associadas à vida moderna terem atingido um limiar máximo na indução de sintomas e doenças em indivíduos geneticamente predispostos. De fato, von Hertzen et al.¹¹⁵ realizaram revisão dos estudos de prevalência de asma no período de janeiro de 2000 a junho de 2004 e observaram que 13 dos 20 estudos mencionavam estabilização ou diminuição dos sintomas de asma. Entretanto, o tempo de seguimento nestes trabalhos ainda é pequeno para conclusões definitivas quanto a tendências.

A China participou das fases I e III, possibilitando comparação de prevalências entre os anos de 1994-95 e 2002 na faixa etária de 13-14 anos tanto através do QE quanto do VQ. Houve diminuição da prevalência dos sintomas de asma de 12,4% em 1994-95 para 8,7% em 2002, mas os números referentes ao diagnóstico médico de asma permaneceram semelhantes, de 11,2% e 10,2%. As causas para este resultado não estão bem elucidadas, mas uma hipótese levantada pelos autores desse estudo foi de que talvez deva-se à menor exposição à poluição ambiental¹¹⁶.

Em Seattle, a prevalência de asma diagnosticada por médico aumentou de 3% em 1995 para 6,2% em 2003, enquanto os sintomas de asma não diagnosticada diminuíram de 12% para 6,2%¹¹⁷.

Na Estônia, as fases I e III do ISAAC permitiram a comparação da prevalência de doenças atópicas entre crianças que haviam nascido antes e após o colapso da União Soviética, o que representa mudança ambiental significativa e alterações no estilo de vida. Diferente do que se esperava, observou-se aumento modesto das doenças alérgicas. A frequência de asma diagnosticada por médico aumentou provavelmente por melhora dos serviços de cuidados médicos, enquanto a prevalência de rinite, antes mais importante nos meses de inverno, aumentou durante as estações polínicas. A presença de dermatite flexural também aumentou nas duas faixas etárias. O aumento de prevalência foi similar entre as crianças nascidas antes e após a independência da Estônia, indicando que a influência dos fatores relacionados ao modo de vida ocidental não está restrito unicamente à infância precoce ¹¹⁸.

No Brasil, cinco centros repetiram a metodologia do ISAAC em ocasiões distintas (fases I e III): Recife (1994/95 e 2002), Salvador (1995 e 2001/02), São Paulo (1995/96 e 2002), Curitiba (1995/96 e 2002) e Porto Alegre (1995/96 e 2002). Na faixa etária de 13 a 14 anos, observou-se redução na prevalência de asma em 2002, comparada a de 1995/96 em São Paulo e Porto Alegre (18,7% versus 23,3% e 18,2% versus 24,7%). A prevalência dos sintomas de rinoconjuntivite aumentaram significativamente em Recife e Curitiba (14,5% versus 11,3% e 17,2% versus 14,1%). Nos outros centros não houve diferenças. A prevalência de eczema atópico reduziu significativamente apenas em Salvador, quando comparados os anos de 2002 e 1994/95 (6,5% versus 9,2%). Em São Paulo, na região centro-sul as prevalências na faixa etária de 13 a 14

anos foram de 18,7% para asma, 12,2% para rinoconjuntivite e 3,6% para eczema ¹¹⁹. Os dados nacionais para a faixa etária de 6 a 7 anos ainda não haviam sido publicados até o momento em que esta dissertação foi escrita.

Em Curitiba, a fase III do ISAAC mostrou aumento da prevalência de rinoconjuntivite, com manutenção das frequências de asma e eczema atópico. As prevalências de asma, provável asma, rinoconjuntivite e eczema em 1995 e 2001 na faixa etária de 13 a 14 anos foram respectivamente 18,4% e 18,7%, 11,6% e 12,4%, 14,2% e 17,2%, 3,8% e 3,7% ¹²⁰.

Cassol et al. aplicaram o questionário do ISAAC em 4.010 adolescentes da cidade de Santa Maria, estado do Rio Grande do Sul, avaliando prevalência e gravidade da asma e sua relação com obesidade. Observaram associação estatisticamente significativa entre o aumento de massa corpórea e a frequência de sintomas de asma alguma vez na vida em meninos e com sintomas de asma aos exercícios em meninas. Não houve associação de obesidade com aumento da gravidade da asma ¹²¹.

Como observado pelos dados aqui publicados, a prevalência das doenças alérgicas pode variar dependendo das condições físicas e características populacionais de cada região. Para contribuir com o conhecimento das doenças alérgicas na região oeste da cidade de São Paulo, local de atuação do Departamento de Pediatria do FMUSP, elaborou-se este estudo que tem como objetivo determinar a prevalência das doenças alérgicas nesta região, além de comparar estes dados da fase III com aqueles da fase I realizada na região centro-sul da cidade de São Paulo.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS:

1. Descrever a prevalência de asma, rinite, eczema atópico e de sintomas a eles relacionados entre escolares de 6 a 7 anos, na região Oeste da cidade de São Paulo, segundo o questionário escrito do ISAAC.
2. Comparar os dados encontrados com aqueles obtidos na fase I do Estudo ISAAC em São Paulo, examinando tendências temporais na prevalência das doenças alérgicas.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Descrição da região oeste do município de São Paulo: aspectos físicos, demográficos e sócio-econômicos

O município de São Paulo é considerado o terceiro maior conglomerado urbano do mundo, com 9,8 milhões de habitantes, excluía a região metropolitana, numa área de 1.051Km². Apresenta altitudes de 720 a 850 metros e sua topografia é marcada por variações, desde planícies aluviais (várzeas) até colinas, morros, serras e maciços ¹²².

A região oeste da cidade de São Paulo, onde se concentrou este estudo, é caracterizada por diferentes variações climáticas, desde temperaturas amenas com altas pluviosidades em locais de altitudes acima de 800 metros, até temperaturas oscilantes, sendo mais elevada durante o dia e mais fria à noite devido à drenagem e ao acúmulo de ar frio nas áreas mais baixas, com altitudes de 720 a 740m. Nessas áreas, há menor dispersão de poluentes, tanto pelas condições naturais como pelo principal eixo rodoviário de fluxo pesado do município de São Paulo (marginais, rodovias Raposo Tavares e Régis Bittencourt), o que faz com que a região oeste seja considerada uma das regiões mais poluídas da cidade ^{123, 124}.

Quanto aos aspectos demográficos, os distritos incluídos nesse estudo englobam o correspondente a 5,4% da população total de São Paulo e apresentam densidades demográficas bastante variáveis, de 4.212 a

11.521 hab/Km², com regiões mais populosas, correspondentes a áreas de favelas. Destacam-se grandes áreas com população favelada, com renda mensal de até três salários mínimos, conforme os dados oficiais apresentados a seguir no **Quadro 1**. O Mapa do **Anexo C** ilustra a localização da zona oeste e a grande quantidade de favelas que permeiam as escolas abordadas na pesquisa.

3.2. Seleção das escolas e metodologia de aplicação dos questionários

Para participação nesse estudo, optamos por trabalhar com as escolas públicas localizadas na área geográfica correspondente à Regional do Butantã, na zona oeste da cidade de São Paulo. A Seção de Assistência Comunitária do Instituto da Criança vem participando de diversos projetos de pesquisa e programas de saúde escolar nesta região, o que facilitaria a adesão à pesquisa por parte dos pais ou responsáveis pelas crianças, bem como da equipe pedagógica em cada escola.

Participaram do estudo escolas públicas municipais pertencentes ao Núcleo de Ação Educativa – NAE 12 (administração regional do Butantã), cuja área de ação abrange os distritos do Butantã, Vila Sônia, Raposo Tavares, Morumbi, Rio Pequeno, Jaguaré, Alto de Pinheiros e Itaim Bibi. Optou-se pela abordagem exclusiva de escolas municipais para restringir a pesquisa a uma determinada região com condições de vida precárias, incluindo favelas, contrastando com estudos anteriores onde havia se estudado uma população mista do ponto de vista sócio-econômico. O ISAAC

padroniza um número mínimo de 10 escolas para que a amostra seja representativa¹⁶.

A **Tabela 1** apresenta as escolas participantes do estudo, divididas em Escolas Municipais de Ensino Infantil (EMEIIs) e Escolas Municipais de Ensino Fundamental (EMEFs), o distrito onde estão localizados, os números de alunos de cada escola e o número de alunos que participaram do presente estudo.

A faixa etária selecionada para o preenchimento do QE incluiu crianças de 6 anos e 1 dia de vida até aquelas com 7 anos, 11 meses e 29 dias. Essa idade é adotada na metodologia ISAAC por refletir os primeiros anos da infância, quando a asma é mais comum e os índices de procura médica são particularmente elevados¹¹⁰. Nesta faixa etária, para a região geográfica estipulada, havia 52 escolas municipais, sendo incluídas 35, escolhidas por sorteio. A inclusão da última escola ocorreu quando ultrapassamos o número de 3.000 alunos exigidos pela metodologia do estudo ISAAC. A lista das escolas pertencentes à região oeste que não foram incluídas no estudo encontra-se no **Anexo D**.

Previamente ao início do estudo, o pesquisador se reuniu com o coordenador da NAE-12 para explicar a metodologia e descrever os objetivos. Este, ciente das informações, enviou a todos os diretores das escolas pertencentes à área estudada uma carta explicando os objetivos da pesquisa (**Anexo E**). Uma vez selecionadas as escolas, os diretores ou coordenadores educacionais foram contatados por telefone pelo pesquisador

e, após autorizada a participação, foi feita uma reunião para a explicação do questionário e a entrega dos mesmos.

Em algumas escolas, como ainda haviam dúvidas a respeito do projeto, antes do início do estudo foi necessário que o pesquisador marcasse uma reunião com os coordenadores educacionais para esclarecimentos. Nesses encontros com diretores, coordenadores e professores houve o cuidado de, em momento algum, serem mencionados os termos “asma”, “rinite” ou “eczema”. O pesquisador se referia ao estudo como “um estudo de doenças nos pulmões, no nariz e na pele”, conforme a orientação fornecida pelo manual do ISAAC ¹¹⁰.

Os QEs do estudo ISAAC foram distribuídos pelas professoras responsáveis por cada classe, as quais ficaram encarregadas pelo recolhimento dos mesmos após três dias da entrega. Os alunos levaram os questionários para casa a fim de serem preenchidos por seus pais ou responsáveis num envelope identificado com o nome, sala e escola. Além do questionário, constava o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), a ser assinado pelo responsável da criança, além de uma pequena carta com a apresentação da pesquisa e solicitação para que o questionário fosse respondido e devolvido à professora (**Anexo F**). Para evitar situações de constrangimento por discriminação entre os alunos da mesma sala de aula, todos receberam o material, mesmo os que não se encontravam na faixa etária preconizada e posteriormente foram excluídos. Uma semana após a distribuição, os questionários foram recolhidos pelo pesquisador. Os QEs foram entregues e recolhidos durante o período entre os meses de

junho a outubro de 2002 e foram incluídos na análise somente os QEs com todas as questões preenchidas e de crianças de 6 a 7 anos.

Ao final da coleta de dados (dezembro de 2002), foi enviada uma carta de orientação aos pais dos alunos que apresentaram respostas sugestivas de doenças atópicas, com os endereços dos serviços médicos mais próximos para que procurassem atendimento especializado, alguns inclusive para o ambulatório de Alergia e Imunologia do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (**Anexo G**).

Quadro 1 - Características demográficas e sócio-econômicas dos distritos Butantã, Vila Sônia, Raposo Tavares, Itaim Bibi, Jaguaré, Morumbi, Pinheiros e Rio Pequeno do município de São Paulo, incluídos no estudo ISAAC

DESCRIÇÃO	DISTRITOS*							
	BUTANTÃ	VILA SÔNIA	RAPOSO TAVARES	ITAIM BIBI	JAGUARÉ	MORUMBI	PINHEIROS	RIO PEQUENO
Área (hectares) ¹	1.250	990	1.260	990	503	1.140	800	970
População residente ¹	52.649	87.379	91.204	81.456	42.479	34.588	62.997	111.756
População com 5-14 anos de idade ¹	5.953	13.401	16.297	7.725	6.689	15.462	5.578	18.479
Densidade demográfica (hab/Km ²) ¹	4.212	8.826	7.238	8.228	6.436	3.034	7.875	11.521
População residente em favela ^{1,2}	660	17.466	8.542	86	12.784	3.301	506	19.479
Área favelada (m ²) ^{1,2}	11.956,78	422.459,64	200.239,08	23.897,45	192.602,97	114.340,57	5139,75	353.008,60
Densidade populacional favelada ^{1,2}	0,014	0,01	0,011	0,001	0,017	0,006	0,098	0,014
Nº de Favelas ⁴	04	20	27	03	09	05	01	25
Abastecimento de água (em %) ^{1,3}	99,93	98,94	99,23	99,99	99,69	99,30	99,98	99,78
% de domicílios com escoadouro da instalação sanitária ligados à rede geral ^{1,3}	98,7	95,6	97	99,8	77,2	96,1	99,7	89,9
Nº de estabelecimentos públicos de ensino fundamental (EME/EMEFS) ⁵	6	10	19	3	2	2	2	14
RENDA MENSAL # ^{1,3}								
Até 0,5 Salário Mínimo (%)	2,5	7,5	11,85	2,53	12,74	3,93	1,1	10,76
> 0,5 a 1 Salário Mínimo (%)	5,27	12,36	18,62	1,62	13,92	6,85	1,92	14,3
> 1 a 3 Salários Mínimos (%)	20,64	28,34	44,22	12,53	33,13	12,13	11,16	34,93
> 3 a 5 Salários Mínimos (%)	17,78	13,87	13,06	11	13,73	7,64	12,63	14,35
> 5 a 10 Salários Mínimos (%)	26,98	17,41	9,11	23,84	16,37	15,43	24,08	15,56
> 10 Salários Mínimos (%)	26,83	20,51	3,14	48,48	10,13	54,03	48,35	10,1

* Os distritos incluídos correspondem a 5,4% da população total do Município de São Paulo (Censo Demográfico – IBGE 2000)

FONTES: 1. IBGE (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística) – Censo 2000

2. Prefeitura Municipal de São Paulo – SEHAB-HABI/CEM

3. Secretaria municipal de Planejamento Urbano/ Sempla – Depto de informações/ Deinfo

4. Listagem de Favelas do Município de São Paulo - SEHAB/ HABI 2000

5. Secretaria de Estado da Educação / SE - Centro de Informações Educacionais / CIE

Secretaria Municipal de Planejamento Urbano / Sempla - Departamento de Informações / Deinfo

Renda média da pessoa responsável pelo Domicílio. Valores em Reais – Salário mínimo de setembro/ 2000: R\$ 151,00

Tabela 1 – Distribuição dos 3.312 escolares de 6-7anos pelas escolas participantes, seu distrito de localização e percentual de participação de cada escola

ESCOLAS PARTICIPANTES		Total de	Nº alunos	% de	% do total
EMEIs	(Distrito)	Alunos	incluídos	resposta	
				por escola	
1. Dês. Dalmo do Valle Nogueira	(VS)	108	79	73,15	2,38
2. Profº Ronaldo Porto Macedo	(RP)	194	147	75,77	4,44
3. Pero Neto	(M)	200	120	60,0	3,62
4. Profª Maria José Galvão de F. Pinto	(RT)	180	130	72,22	3,92
5. Cel. João Negrão	(VS)	225	171	76,0	5,16
6. Profª Zilda de Franceschi	(P)	108	61	56,48	1,84
7. Dep. Gilberto Chaves	(RT)	180	123	68,33	3,71
8. Emir Macedo Nogueira	(B)	200	181	90,5	5,46
9. Clycie Mendes Carneiro	(RP)	216	120	55,55	3,62
10. Profº Benedicto Castrucci	(RT)	144	112	77,78	3,38
11. Oscar Pedroso Horta	(RP)	157	150	95,54	4,53
12. Tide Setúbal	(IB)	95	74	77,89	2,23
13. Antonio Bento	(B)	252	230	91,27	6,94
14. Educadora Nida Maldi Corazza	(RP)	170	125	73,53	3,77
15. Fernando Pessoa	(VS)	162	107	66,05	3,23
16. Profª Maria Aparecida Vita Pianti	(RP)	144	103	71,53	3,10
EMEFs		Total de	Nº alunos	% de	% do total
	(Distrito)	Alunos	incluídos	resposta	
				por escola	
17. Prof. Roberto Mange	(RP)	137	36	26,28	1,08
18. Ge. Euclides de Oliveira Figueiredo	(RP)	137	118	86,13	3,56
19. Theodomiro Dias	(VS)	137	117	85,40	3,53
20. José de Alcântara Machado Filho	(M)	144	74	51,39	2,23
21. João XXIII	(RT)	144	41	28,47	1,24
22. Vianna Moog	(VS)	144	104	72,22	3,14
23. Mal. Espiridião Rosas	(J)	108	85	78,70	2,57
24. Teofilo Benedito Ottoni	(RT)	72	62	86,11	1,87
25. Tarsila do Amaral	(VS)	108	89	82,40	2,69
26. Solano Trindade	(RT)	114	60	52,63	1,81
27. Dês. Amorim Lima	(B)	95	31	32,63	0,93
28. Des. Arthur Whitaker	(VS)	108	92	85,18	2,78
29. Profª Maria Alice Borges Ghion	(RT)	144	74	51,39	2,23
30. Cde. Luiz Eduardo Matarazzo	(RP)	108	49	45,37	1,48
31. Profª Maria Antonieta D'Alkimin	(IB)	72	48	66,67	1,45
32. Mal. Deodoro da Fonseca	(B)	144	36	25,0	1,09
33. Brasil-Japão	(RP)	137	80	58,39	2,41
34. Julio de Mesquita	(B)	144	60	41,67	1,81
35. Ibrahim Nobre	(RP)	108	23	21,30	0,69
TOTAL		5.040	3.312	65,7	100

B – Butantã IB – Itaim Bibi J – Jaguaré M – Morumbi P – Pinheiros
 RT – Raposo Tavares RP – Rio Pequeno VS – Vila Sônia

3.3. Descrição do questionário

O questionário padronizado pelo ISAAC pode ser visualizado no **Anexo B**. Ele foi definido num encontro do comitê científico do ISAAC em Bochum, na Alemanha, realizado entre 8 e 10 de dezembro de 1991. É constituído por um número mínimo de perguntas simples e objetivas, abordando sintomas cardinais, o que permite que seja auto-aplicável ou aplicado por entrevistador e reproduzível em várias nações. Está dividido em três partes, sendo o questionário um (ou módulo um), relativo à asma, que inclui oito questões; o questionário dois, relativo à rinite, que inclui seis questões e o questionário três, relativo ao eczema, que inclui sete questões. A validação dos três componentes do QE foi realizada no Brasil sob supervisão do coordenador nacional do ISAAC, Dirceu Solé⁷⁷⁻⁷⁹. As justificativas para cada questão, segundo o Manual ISAAC – Fase I¹⁶, serão descritas a seguir:

ASMA (QUESTIONÁRIO 1)

- **Questão 1: “Alguma vez na vida seu filho teve sibilos (chiado no peito)?”** Baseada no “International Union Against Tuberculosis and Lung Disease (IUATLD) Bronchial Symptoms Questionnaire”, essa questão não usa o termo “ataque” de sibilância para identificar crianças com sintomas persistentes, sendo considerada de grande sensibilidade.

- **Questão 2: “Nos últimos 12 meses, seu filho teve sibilos (chiado no peito)?”** Essa questão é considerada a de maior sensibilidade na avaliação da prevalência de asma, pois com a limitação do tempo para os últimos 12 meses, diminuem os erros de memória e torna-se independente do mês de preenchimento do questionário.
- **Questão 3: “Nos últimos 12 meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu filho teve?” e Questão 4: “Nos últimos doze meses, com que frequência seu filho teve seu sono perturbado por chiado no peito?”** Essas questões quantificam os episódios de sibilância. A questão 4 foi incluída para minimizar problemas na identificação e quantificação dos pacientes com sibilos persistentes.
- **Questão 5: “Nos últimos 12 meses o chiado do seu filho foi tão forte a ponto de impedir que ele conseguisse dizer mais de duas palavras entre cada respiração?”** O objetivo dessa pergunta é estimar a prevalência de crises agudas de asma grave, dado pouco encontrado em estudos epidemiológicos até então.
- **Questão 6: “Alguma vez na vida seu filho já teve asma?”** Avalia se houve diagnóstico médico de asma.
- **Questão 7: “Nos últimos 12 meses, seu filho teve chiado no peito após exercícios físicos?”** Apesar de parecer uma continuação da questão 2, essa questão é capaz de identificar crianças cujos pais negaram sibilos nas questões 1 ou 2.
- **Questão 8: “Nos últimos 12 meses, seu filho teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?”** Como tosse noturna

pode ser uma apresentação de asma, essa questão foi incluída no questionário para aumentar sua sensibilidade geral.

A questão de número seis, sobre o diagnóstico médico de asma, apesar de apresentar boa especificidade, não demonstra ter boa sensibilidade, conforme comentado no tópico “discussão”. Assim, para avaliar uma prevalência mais fidedigna, à semelhança de outros estudos que utilizaram a metodologia do ISAAC^{92,95}, foram selecionadas algumas questões consideradas fortemente sugestivas do diagnóstico de asma. Foi feita associação de indivíduos que apresentaram quatro ou mais crises nos últimos 12 meses ou aqueles com uma a três crises e com sono interrompido por chiado no peito, ou com uma a três crises sem alteração de sono, mas com asma induzida por exercício e tosse noturna. A frequência cumulativa dessas questões foi denominada de “asma provável”.

RINITE (QUESTIONÁRIO 2)

De um modo geral, o módulo “rinite” do QE do ISAAC apresenta os seguintes objetivos: 1) identificar indivíduos com e sem sintomas de rinite na população em geral; 2) identificar, entre os indivíduos com rinite, aqueles que provavelmente são atópicos e 3) estabelecer o quão grave são os sintomas de rinite na população portadora dessa enfermidade.

- **Questão 1: “Alguma vez na vida seu filho teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava**

resfriado ou gripado?” e Questão 2: “Nos últimos 12 meses, seu filho teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava gripado ou com resfriado?” Essas questões mostraram valor preditivo positivo de 80% para identificar rinite em estudo realizado numa comunidade com amostra de adultos no sudoeste de Londres.

- **Questão 3: “Nos últimos 12 meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?”** A associação com sintomas oculares fez com que o valor preditivo positivo na detecção de atopia entre indivíduos com rinite fosse o mais alto, de 78%.
- **Questão 4: “Em qual dos últimos 12 meses, esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual / quais meses isto ocorreu em seu filho)”**. Essa questão identifica indivíduos com sintomas persistentes de rinite, também sendo útil na avaliação de gravidade, de acordo com o número de meses em que são referidos os sintomas. As exacerbações sazonais tiveram valor preditivo de 71% na detecção de atopia entre indivíduos com rinite.
- **Questão 5: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes as atividades diárias de seu filho foram atrapalhadas por esse problema nasal?”** Essa é uma mensuração qualitativa de gravidade pouco precisa, mas se correlaciona bem com outros indicadores de morbidade com gravidade dos sintomas relatados, interferência com as atividades diárias específicas e uso de serviços médicos.

- **Questão 6: “Alguma vez na vida seu filho teve rinite?”** Essa questão correlaciona o diagnóstico de rinite com a prevalência dos sintomas. O termo “febre do feno” usado no questionário em inglês, tem um valor preditivo positivo de 71% na detecção de atopia entre indivíduos com rinite. Esse termo não foi adotado em nosso meio por não apresentarmos em São Paulo estações polínicas, nem polinose como doença freqüente.

ECZEMA (QUESTIONÁRIO 3)

- **Questão 1: “Alguma vez na vida seu filho teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?”** Essa questão foi avaliada através de um estudo piloto realizado no Reino Unido para a diferenciação de eczema atópico leve a moderado “típico” daqueles eczemas não atópicos e outras dermatoses inflamatórias. Os 36 pacientes de 5 a 19 anos que apresentavam eczema atópico responderam “sim” a essa questão, bem como 91% dos 120 casos de todas as idades. Entretanto, a especificidade dessa questão considerada isoladamente foi de apenas 44% para indivíduos de 5 a 19 anos e 48% para todo o grupo estudado.
- **Questão 2: “Nos últimos 12 meses, seu filho teve essas manchas na pele (eczema)?”** Essa questão minimiza problemas de informações incompletas ou seletivas por erros de memória, de forma semelhante aos questionários de asma e rinite.

- **Questão 3: Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou olhos?” e a Questão 4: “Com que idade essas manchas na pele (eczema) apareceram pela primeira vez?”** No estudo piloto do Reino Unido, citado anteriormente, a especificidade aumentou muito quando se considerou a localização flexural e a idade de início das lesões.
- **Questão 5: “Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?” e Questão 6: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes, aproximadamente, seu filho ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?”** Avaliam gravidade do eczema, a primeira através da cronicidade e a segunda pela morbidade.
- **Questão 7: “Alguma vez na vida seu filho teve eczema?”** Visa a detecção de diagnóstico médico, e aceita a modificação do termo “eczema”, de acordo com termos usados nos diferentes países.

Para aumentar a especificidade do módulo eczema, o ISAAC utilizou a associação das respostas às questões de número dois (“manchas na pele, que aparecem e desaparecem por pelo menos seis meses no último ano”) e três (“manchas em locais característicos”) o que denominou de “critério combinado”¹⁶.

Os dados obtidos através dos questionários escritos foram digitados conforme requisição do comitê central do ISAAC, utilizando-se o programa Epi-Info versão 6.0 enviado aos centros participantes da pesquisa pelo próprio comitê central. O sistema operacional adotado pelo ISAAC foi o MS-DOS. Foi feita uma segunda digitação, segundo as recomendações do ISAAC, que foi comparada à primeira, para que erros fossem minimizados. Quando algum erro era encontrado, o questionário era consultado como referência. Os dados foram enviados ao Centro Internacional de Dados do ISAAC (IIDC) através de email e, posteriormente, enviados em disquete 3,5' HD via correios.

3.4. Cálculo da amostra inicial

Um dos grandes interesses do ISAAC é a possibilidade de comparação entre os centros. O número de 3.000 crianças adotado pelo projeto do ISAAC foi calculado levando-se em conta que o tamanho da amostra necessária para detectar diferenças na gravidade da asma é maior que o necessário para detectar a mesma magnitude de diferenças na prevalência da asma, já que a asma grave é menos comum. Com essa amostra pretende-se detectar diferenças de prevalência de até 5% entre os diferentes centros, com nível de significância (α) de 1%, o que atinge um poder de estudo de 99%. Por outro lado, na determinação da gravidade, considerando uma diferença de 2% entre os centros, com uma amostra de 3.000 o poder do estudo será de 90% com α de 1%.

3.5. Cálculo do valor de prevalência corrigida

Participaram do estudo 35 escolas, com um total de 5.040 questionários enviados e um retorno de 3.312 questionários respondidos adequadamente e com seus respectivos termos de consentimento assinados (65,7%). Considerando como ideal valores de devolução acima de 70%, os valores de prevalência obtidos em cada questão do QE poderiam estar expressando valores maiores do que a real prevalência na população estudada⁹⁴. Por esse motivo, resolvemos avaliar a prevalência de cada questão do QE no grupo de escolares que não devolveram os questionários, e comparar esses valores àqueles obtidos na amostra total de QE devolvidos e, se necessário, calcularmos também o valor de prevalência corrigido para cada questão.

O cálculo de amostra necessária para que houvesse condições de concluir que o número devolvido não interferiria na prevalência encontrada, seguiu o seguinte raciocínio: dividimos o total de 5.040 QE enviados em 2 grupos: Grupo I = 3.312 (que corresponde ao número de QE devolvidos) e Grupo II = 1.728 (número de QE não devolvidos). A amostra aleatória probabilística de 250 alunos do Grupo II foi obtida considerando uma proporção de 31% de resposta positiva à questão 2 de síbilos nos últimos 12 meses no Grupo I, um poder de teste = 80% e $\alpha = 5\%$. A correção deveria ser realizada se os valores obtidos diferissem em pelo menos 10% a mais ou menos dos valores obtidos inicialmente.

O grupo de 250 escolares selecionados, de forma randomizada e probabilística, pertenciam a 17 escolas que participaram inicialmente do estudo. A diretoria de cada escola forneceu o telefone de contato de cada aluno e a

aplicação e preenchimento do QE foi realizado por uma pessoa devidamente treinada, via telefone e com o responsável por cada um dos escolares. Os dados do QE foram digitados no programa Epi-Info 6.0, e posteriormente as frequências de cada questão foram calculadas nesse grupo.

Verificamos diferenças estatisticamente significantes nos Grupos I e II e, portanto, calculamos a prevalência corrigida de cada questão (através de uma média ponderada das prevalências) para estimar a real proporção na população como um todo ($n = 5040$ alunos), com o respectivo cálculo do IC 95% através do programa CIA[®].

3.6. Métodos Estatísticos

As diferenças entre proporções foram avaliadas pelo Teste do Qui-quadrado e quando necessário o Teste Exato de Fisher, sendo também calculados a Razão das Chances (“Odds Ratios” – OR) e intervalo de confiança 95% (IC 95%) entre os sexos e na associação das doenças alérgicas. Os valores de $p < 0,05$ foram considerados de significância estatística.

3.7. Aspectos éticos

A carta de oficialização de registro do centro “São Paulo West” pelo “International Data Centre” do ISAAC encontra-se no **Anexo A**.

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética e Pesquisa (CEP) do Departamento de Pediatria e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, sob a foma do protocolo de pesquisa de número 242/02 (**Anexo H**). Todos os pais ou responsáveis pelos pacientes que participaram do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido (**Anexos F e I**), aprovados juntamente com o protocolo acima citado.

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

Foram distribuídos 5.040 questionários escritos (QE), sendo devolvidos 3.312 (65,7%) adequadamente preenchidos, que constituiu a amostra inicial. Desses, 1.637 (49,4%) eram do sexo masculino e 1.675 (50,6%) do sexo feminino. Quanto à faixa etária, 1.978 (59,7%) apresentavam seis anos de idade e 1.334 (40,3%) sete anos de idade.

A prevalência dos sintomas de asma, rinite e eczema alérgicos e os valores corrigidos referentes aos módulos 1, 2 e 3 do QE em relação ao sexo, além da OR e IC95% estão apresentados nas **Tabelas 2 a 8**. Houve associação significativa entre os sintomas alérgicos, conforme ilustrado nas **Tabelas 9 a 11** e **Figura 1**.

4.1 Prevalências de Asma e sintomas associados (Módulo 1)

Do total de alunos avaliados, o percentual de pais que responderam afirmativamente para sintomas de sibilos alguma vez na vida de seus filhos foi de 55,2%, enquanto que 31,2% responderam afirmativamente à questão 2 sobre sintomas de sibilos no último ano. Em relação às questões que refletem a gravidade da asma no último ano, questão 3 (número de crises), questão 4 (sono prejudicado por sibilos) e questão 5 (limitação da fala por sibilos), a

maioria dos alunos não apresentou crises de sibilância no último ano (69,9%) e não teve seu sono prejudicado por sibilos no último ano (76,7%). Ao contrário, 23,5% apresentaram de uma a três crises, 5,5% de quatro a 12 crises e apenas 1,1% mais de 12 crises no último ano. Crise suficientemente grave para causar limitação da fala no último ano ocorreu em 8,4% e 23,3% apresentaram distúrbio de sono causado por sibilos. A presença de sibilos após exercícios físicos foi relatada por 8,6% dos pais ou responsáveis, enquanto que tosse noturna não associada a infecções foi relatada por 37,9%. Quanto ao diagnóstico de asma alguma vez na vida, 7,1% dos pais responderam positivamente a esta questão. Além disso, pode-se observar que o sexo masculino mostrou maior prevalência, com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) em relação à maioria dos sintomas relativos à asma, com exceção da limitação da fala. **(Tabela 2)**

Os dados da prevalência de asma e sintomas associados avaliados inicialmente e corrigidos para a amostra total ($n = 5.040$ escolares), encontram-se na **Tabela 3**. Pode-se observar diminuição dos valores na maioria dos resultados após correção: sibilos alguma vez (55,2% *versus* 43,5%), sibilos no último ano (31,2% *versus* 24,4%), mais de 4 crises de sibilos no último ano (6,6% *versus* 4,1%), distúrbio do sono causado por sibilos (23,3% *versus* 17,4%), diagnóstico de asma (7,1% *versus* 5,7%), sibilos após exercício físico (8,6% *versus* 8,3%), e tosse seca noturna (37,9% *versus* 25,3%). Quanto à questão sobre limitação na fala no último ano, houve aumento na sua prevalência após correção (8,4% *versus* 9,2%). Na **Tabela 4** observa-se o valor

encontrado para provável asma, de 21,5%, que foi bem próximo ao valor corrigido para a questão 2, de 24,4%.

Tabela 2 – Prevalência dos sintomas de **Asma (%)**, segundo o sexo, em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo[#]

QUESTÃO	MASC (n = 1.510)	FEM (n = 1.671)	TOTAL (n = 3.181)	RAZÃO DAS CHANCES - OR (IC95%)
1. Sibilos alguma vez	59,0* (966)	51,5 (863)	55,2 (1829)	1,3 (1,2 – 1,6)
2. Sibilos no último ano	33,7* (552)	28,7 (481)	31,2 (1033)	1,3 (1,1 – 1,5)
3. Número de crises no último ano				
1 - 3 crises	24,8 (407)	22,1 (370)	23,5 (777)	1,2 (1,0 – 1,4)
4 – 12 crises	6,3* (104)	4,7 (78)	5,5 (182)	1,4 (1,0 – 1,9)
> 12 crises	1,3 (22)	0,9 (15)	1,1 (37)	1,5 (0,8 – 2,9)
Nenhuma crise	67,4 (1104)	72,3 (1212)	69,9 (2316)	0,8 (0,7 – 0,9)
4. Sono prejudicado por sibilos no último ano				
< 1 noite/semana	14,5* (239)	12,0 (201)	13,3 (440)	1,2 (1,0 – 1,5)
≥ 1 noite/semana	11,3* (185)	8,7 (146)	10,0 (331)	1,3 (1,1 – 1,7)
Nunca	74,0 (1213)	79,3 (1328)	76,7 (2541)	0,7 (0,6 – 0,9)
5. Limitação da fala por sibilos no último ano	9,2 (150)	7,6 (128)	8,4 (278)	1,2 (0,9 – 1,6)
6. Diagnóstico de Asma	8,1* (132)	6,1 (102)	7,1 (234)	1,3 (1,0 – 1,8)
7. Sibilos aos exercícios no último ano	9,6* (159)	7,6 (127)	8,6 (286)	1,3 (1,0 – 1,7)
8. Tosse seca noturna no último ano	39,7* (650)	36,2 (606)	37,9 (1256)	1,2 (1,0 – 1,3)

[#] Os dados representam o % do total de cada coluna

* $p < 0,05$ para o sexo masculino

Tabela 3 – Prevalência encontrada e corrigida dos sintomas de **asma** (%) em escolares de 6-7anos, na região oeste da cidade de São Paulo

QUESTÃO	PREVALÊNCIA ENCONTRADA (n = 3.312)	PREVALÊNCIA CORRIGIDA* (IC 95%) (n = 5.040)
1. Sibilos alguma vez	55,2	43,5 (41,9 - 45,4)
2. Sibilos no último ano	31,2	24,4 (23,3 - 26,0)
3. Mais de 1 crise no último ano		
1 a 3 crises	23,4	18,3 (17,3 - 19,4)
4 a 12 crises	5,5	4,1 (3,6 - 4,7)
> 12 crises	1,1	0
4. Sono prejudicado por sibilos no último ano		
acordou < 1 noite/semana	13,2	10,4 (9,5 - 11,2)
acordou ≥ 1 noite/semana	10,0	7,0 (6,4 - 7,8)
5. Limitação da fala por sibilos no último ano	8,4	9,2 (8 - 10,7)
6. Asma alguma vez	7,1	5,7 (5 - 6,7)
7. Sibilos aos exercícios no último ano	8,6	8,3 (7,5 - 9,0)
8. Tosse seca noturna no último ano	37,9	25,3 (24,1 - 26,5)

* Os resultados corrigidos foram obtidos através de amostra representativa dos alunos que não responderam ao QE enviado e representam o percentual de resposta positiva para cada questão na amostra total de 5.040 alunos

Tabela 4 - Prevalência de escolares com **provável asma** (%), segundo o sexo, em 3.312 escolares de 6-7 anos, na região oeste da cidade de São Paulo

PROVÁVEL ASMA	MASC (n=1.637)	FEM (n=1.675)	TOTAL (n=3.312)	RAZÃO DAS CHANCES - OR (IC95%)
≥ 4 Crises de sibilos no último ano	7,7* (126)	5,5 (93)	6,6 (219)	1,4 (1,1 - 1,9)
1-3 Crises de sibilos + Sono interrompido	16,2* (266)	12,9 (217)	14,6 (483)	1,3 (1,1 - 1,6)
1-3 Crises de sibilos + sem sono interrompido + Tosse seca noturna + Chiado aos exercícios no último ano	0,8 (13)	0,4 (7)	0,3 (10)	1,9 (0,8 - 4,8)
TOTAL	24,7* (405)	18,8 (317)	21,5 (722)	1,4 (1,2 - 1,7)

* O sexo masculino apresentou prevalências significativamente maiores para a maioria dos parâmetros referentes a Provável Asma ($p < 0,05$)

4.2 Prevalência de Rinite e sintomas associados (Módulo 2)

As frequências das respostas a cada uma das questões sobre rinite estão apresentadas na **Tabela 5**, onde se observa predomínio significativo do sexo masculino em todas as questões. A prevalência de sintomas nasais alguma vez foi de 34,8%, diminuindo para 28,9% quando restrita ao último ano. Em 15,1% dos casos houve associação com sintomas oculares, conforme observado através da questão número 3. A questão número 4 evidencia os meses de maior acometimento de sintomas nasais, que neste estudo foram de setembro a dezembro. As respostas positivas aos meses do ano também se encontram ilustradas no **Gráfico 1**, para facilitar a visualização desses dados. Na grande maioria, em 80,3% dos alunos, os sintomas de rinite não interferiram com as atividades diárias e o diagnóstico médico de rinite foi referido por 21,3% dos pais ou responsáveis pelos alunos.

Quando avaliados os valores corrigidos, observou-se uma diminuição dos valores de sintomas nasais na ausência de gripe para 29%, sintomas no último ano para 25,7%, associação com sintomas oculares em 11,3% e diagnóstico de rinite para 20%.

Tabela 5 – Prevalência dos sintomas de **rinite** (%), segundo o sexo, em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo[#]

QUESTÃO	MASC (n = 1.510)	FEM (n = 1.671)	TOTAL (n = 3.181)	RAZÃO DAS CHANCES - OR (IC95%)
1. Espirros, coriza ou obstrução nasal sem gripe alguma vez	36,5* (598)	33,1 (554)	34,8 (1152)	1,2 (1,0 -1,3)
2. Espirros, coriza ou obstrução nasal sem gripe no último ano	30,7* (503)	27,2 (455)	28,9 (958)	1,2 (1,0 –1,4)
3. Sintomas nasais + lacrimejamento ou coceira nos olhos no último ano	15,4 (252)	14,9 (249)	15,1 (501)	1,0 (0,9 – 1,3)
4. Meses com sintomas				
janeiro	11,8*	10,7	22,5	1,2 (1,0 – 1,4)
fevereiro	11,9	11,0	22,9	1,1 (1,0 – 1,3)
março	11,3*	10,0	21,3	1,2 (1,0 – 1,4)
abril	10,8	9,8	20,6	1,2 (1,0 – 1,4)
maio	9,8	9,4	19,2	1,1 (0,9 – 1,3)
junho	9,2	8,5	17,7	1,1 (0,9 – 1,4)
julho	9,8	9,3	19,1	1,1 (0,9 – 1,3)
agosto	10,7	10,2	20,9	1,1 (0,9 – 1,3)
setembro	12,9	12,0	24,9	1,1 (1,0 – 1,3)
outubro	13,8*	12,6	26,4	1,2 (1,0 – 1,4)
novembro	14,2*	12,7	26,9	1,2 (1,0 – 1,4)
dezembro	13,7*	12,4	26,1	1,2 (1,0 – 1,4)
5. Atividades prejudicadas por sintomas nasais no último ano				
Pouca	12,6 (207)	11,4 (191)	12,0 (398)	1,1 (0,9 – 1,4)
Moderada	5,0 (82)	3,8 (63)	4,4 (145)	1,3 (1,0 – 1,9)
Muita	4,0* (65)	2,6 (43)	3,2 (108)	1,6 (1,1 – 2,3)
Nunca	78,3 (1283)	82,3 (1378)	80,3 (2661)	0,8 (0,6 – 0,9)
6. Rinite alguma vez	23,6* (386)	19,1 (320)	21,3 (706)	1,3 (1,1 - 1,5)

[#] Os dados representam o % do total de cada coluna

* $p < 0,05$ para o sexo masculino

Tabela 6 – Prevalência corrigida dos sintomas de **rinite** (%), em escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo

QUESTÃO	PREVALÊNCIA ENCONTRADA (n = 3.312)	PREVALÊNCIA CORRIGIDA* (IC 95%) (n = 5.040)
1. Espirros, coriza ou obstrução nasal sem gripe alguma vez	34,8	29,0 (27,5 - 30,8)
2. Espirros, coriza ou obstrução nasal sem gripe no último ano	28,9	25,7 (24,2 - 27,5)
3. Sintomas nasais + lacrimejamento ou coceira nos olhos no último ano	15,1	11,3 (10,5 – 12,2)
6. Rinite alguma vez	21,3	20,0 (18,6 - 21,8)

* Os resultados corrigidos foram obtidos através de amostra representativa dos alunos que não responderam ao QE enviado e representam o percentual de resposta positiva para cada questão na amostra total de 5.040 alunos

Gráfico 1 – Distribuição do número de alunos com resposta positiva aos sintomas nasais pelos meses do último ano, em relação ao sexo, em 3.312 escolares de 6 -7 anos da região oeste da cidade de São Paulo

4.3. Prevalência de Eczema e sintomas associados (Módulo 3)

Quanto aos sintomas de eczema, pôde-se notar valores menores do que os relativos à asma e rinite. A presença de manchas na pele alguma vez foi respondida afirmativamente por 18,3% dos pais ou responsáveis pelos alunos, enquanto 12,8% responderam ter apresentado manchas na pele no último ano e 9,5% referiram essas manchas em locais característicos de dobras. O desaparecimento completo das lesões ocorreu em 11,9% dos alunos no último ano e 5,1% referiram acordar à noite pela coceira. Da mesma forma que para os sintomas de asma e rinite, o diagnóstico de eczema definido por médico (12% dos alunos) ocorreu em menor percentual do que os sintomas. Entretanto, diferentemente do observado para asma e rinite, não houve diferença significativa nas prevalências entre os sexos (**Tabela 7**). O critério combinado, que associa as respostas afirmativas das questões 2 e 3 do módulo eczema, mostrou que 7,4% dos alunos referiam essa concordância, também sem diferença significativa entre os sexos.

Quando se corrigiram os valores de prevalência, os dados de eczema diminuíram significativamente. Observou-se resposta positiva a manchas na pele alguma vez em 12,7%, no último ano em 9,2% e em localização típica em 7,3% dos alunos (**Tabela 8**). Após a correção, o critério combinado para eczema esteve presente em 5,7% dos escolares avaliados.

Tabela 7 – Prevalência dos sintomas de **eczema** (%), segundo o sexo, em 3.312 escolares de 6-7anos na região oeste da cidade de São Paulo*

QUESTÃO	MASC (n=1.637)	FEM (n=1.675)	TOTAL (n=3.312)	RAZÃO DAS CHANCES - OR (IC95%)
1. Manchas na pele alguma vez	17,6 (289)	19,1 (319)	18,3 (608)	0,9 (0,8 – 1,1)
2. Manchas na pele no último ano	12,2 (199)	13,5 (226)	12,8 (425)	0,9 (0,7 – 1,1)
3. Localização em dobras	9,0 (148)	10,0 (168)	9,5 (316)	0,9 (0,7 – 1,1)
4. Idade de aparecimento das manchas				
menos de 2 anos	4,0 (66)	4,6 (78)	4,3 (144)	0,9 (0,6 – 1,2)
entre 2 e 4 anos	5,3 (86)	6,0 (102)	5,6 (188)	0,8 (0,6 – 1,1)
5 anos ou mais	6,6 (108)	7,2 (120)	6,8 (228)	0,9 (0,7 – 1,2)
5. Desaparecimento completo das manchas no último ano	11,2 (184)	12,4 (208)	11,9 (392)	0,9 (0,7 – 1,1)
6. Acordou à noite pela coceira				
< 1x/semana	2,8 (46)	3,6 (61)	3,2 (107)	0,7 (0,5 – 1,1)
> 1x/semana	2,0 (34)	1,9 (32)	1,9 (66)	1,1 (0,7 – 1,8)
Nunca	95,2 (1557)	94,5 (1582)	94,8 (3139)	1,1 (0,8 – 1,5)
7. Eczema alguma vez	6,1 (183)	12,8 (215)	12,0 (398)	0,8 (0,7 – 1,1)

* Não houve diferença significativa nas prevalências entre os sexos nos parâmetros de Eczema avaliados pelo questionário

Tabela 8 – Prevalência corrigida dos sintomas de **eczema** (%), em escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo

QUESTÃO	PREVALÊNCIA ENCONTRADA	PREVALÊNCIA CORRIGIDA* (IC 95%)
1. Manchas na pele alguma vez	18,3	12,7 (12,3- 13,6)
2. Manchas na pele no último ano	12,8	9,2 (8,8 - 10,1)
3. Localização em dobras	9,5	7,3 (6,8 – 8,4)

* Os resultados corrigidos foram obtidos através de amostra representativa dos alunos que não responderam ao QE enviado e representam o percentual de resposta positiva para cada questão na amostra total de 5.040 alunos

4. 4 Prevalência da associação entre os sintomas de asma, rinite e eczema

Houve associação estatisticamente significativa entre os sintomas de **asma e rinite** (OR= 3,3; IC95%= 2,8 a 3,9; $p < 0,001$), **asma e eczema** (OR= 2,2; IC95%= 1,8 a 2,8; $p < 0,001$) e **rinite e eczema** (OR= 2,8; IC95%= 2,3 a 3,4; $p < 0,001$) avaliados pela resposta positiva da questão número dois de cada módulo do QE, conforme apresentado nas **Tabelas 9 a 11**. A **Figura 1** mostra a distribuição das respostas afirmativas à questão número dois em relação aos sintomas da asma, rinite e eczema no total de alunos ($n=3.312$). A associação entre asma e rinite (independente da presença de eczema) ocorreu em 14,5% dos escolares, enquanto a associação entre asma, rinite e eczema ocorreu em 3,8% e entre asma e eczema (independente da presença de rinite) em 6,1% dos 3.312 escolares. Os sintomas de rinite no último ano ocorreram em 46,6% dos escolares que apresentaram sibilos no último ano, enquanto que os de eczema no último ano ocorreram em 19,5% dos escolares com sibilos nesse período. Os sintomas de rinite nos últimos doze meses ocorreram em 49,4% dos escolares que apresentaram eczema no último ano.

Dos 3.312 escolares de 6 a 7 anos, 49,8% ($n= 1.650$) responderam positivamente à questão de número dois em pelo menos um dos módulos do QE. A percentagem de escolares que não apresentou doenças alérgicas, ou seja, que respondeu negativamente a questão de maior importância para a determinação da prevalência de asma, rinite e eczema, foi de 50,2% ($n= 1.662$), conforme demonstrado no **Anexo J**.

Tabela 9 – Prevalência da associação de sintomas de rinite com a presença de sibilos no último ano em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo

RINITE NO ÚLTIMO ANO	SIBILOS NO ÚLTIMO ANO		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	482*	476	958
NÃO	551	1.803	2.354
TOTAL	1.033	2.279	3.312

* OR = 3,3; IC95% = 2,8 a 3,9; $p < 0,001$

Tabela 10 – Prevalência da associação de sintomas de eczema com a presença de sibilos no último ano em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo

ECZEMA NO ÚLTIMO ANO	SIBILOS NO ÚLTIMO ANO		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	202*	223	425
NÃO	831	2.056	2.887
TOTAL	1.033	2.279	3.312

* OR = 2,2; IC95% = 1,8 a 2,8; $p < 0,001$

Tabela 11 – Prevalência da associação de sintomas de rinite com a presença de eczema no último ano em 3.312 escolares de 6-7 anos na região oeste da cidade de São Paulo

RINITE NO ÚLTIMO ANO	ECZEMA NO ÚLTIMO ANO		TOTAL
	SIM	NÃO	
SIM	210*	748	958
NÃO	215	2.139	2.354
TOTAL	425	2.887	3.312

* OR = 2,8; IC95% = 2,3 a 3,4; $p < 0,001$

Figura 1 – Diagrama de distribuição das respostas afirmativas às questões 2 em relação aos sintomas de asma, rinite e eczema e suas associações em 3.312 escolares de 6 a 7 anos na região oeste da cidade de São Paulo

Em 1995, Solé e cols desenvolveram a fase I do ISAAC na região centro-sul de São Paulo obtendo dados que estão apresentados na **Tabela 12**. Comparados com os valores corrigidos encontrados no estudo atual, observou-se neste estudo menor percentual de resposta positiva para chiado alguma vez na vida (43,5% versus 49,3%), mas maior prevalência na questão mais importante, a de número dois (24,4% versus 21,3%). As questões que avaliam a gravidade também apresentaram maiores valores na região oeste, de 22,4%, comparados aos 20,6% de alunos que apresentaram mais de uma crise de

sibilância no último ano na região centro-sul, 17,4% versus 12,9% das crianças que referiam ter acordado por chiado no último ano e 9,2% versus 2,3% de limitação da fala por sintomas de asma nos últimos 12 meses. Observou-se ainda menor percentual de diagnóstico de asma (5,7% versus 6,1%) e maior frequência de chiado aos exercícios no último ano (8,3% versus 5,5%). Tosse seca noturna no último ano ocorreu em 34,2% dos escolares da região centro-sul em 1995 e em 25,3% dos alunos da região oeste de São Paulo em 2002.

Em relação aos sintomas de rinite, observou-se menores prevalências encontradas nas quatro perguntas. A presença de sintomas nasais na ausência de gripe alguma vez na vida foi de 29%, comparados aos 40% da fase I e quando restritos ao último ano, de 25,7% versus 33,8%. A associação com sintomas oculares ocorreu em 13% dos escolares que participaram da fase I em São Paulo, contra 11,3% dos que participaram da fase III B. A questão que avalia o diagnóstico médico de rinite também obteve menor percentual, de 20% versus 28,8%.

Quanto aos sintomas de eczema, também foram observados menores valores nas questões que indagavam sobre a presença de manchas na pele alguma vez na vida (12,7% versus 13,6%), de 9,2% versus 10,6% quando restritas ao último ano e de 7,3% versus 7,5% na questão que mencionava a localização característica em dobras. O critério combinado foi de 5,7% na região oeste versus os 6,8% observados nas crianças da região centro-sul de São Paulo.

Tabela 12 – Comparação das prevalências dos sintomas de alergia entre as Fases I e III B do projeto ISAAC na cidade de São Paulo, nos anos de 1995 e 2002

QUESTÃO	FASE I – 1995 Região centro-Sul	FASE III B – 2002 Região Oeste Valores encontrados	FASE III B – 2002 Região Oeste Valores Corrigidos
MÓDULO ASMA			
1. Chiado alguma vez	49,3	55,2	43,5 (41,9 - 45,4)
2. Chiado no último ano	21,3	31,2	24,4 (23,3 – 26,0)
3. Mais de 1 crise no último ano			
Nenhuma	79,3	69,9	
1 a 3 crises	16,5	23,4	18,3 (17,3 – 19,4)
4 a 12 crises	3,6	5,5	4,1 (3,6 – 4,7)
> 12 crises	0,5	1,1	--
4. Sono prejudicado por chiado no último ano			
Nunca acordou	87,1	76,7	
acordou < 1 noite/semana	9,2	13,2	10,4 (9,5 – 11,2)
acordou ≥ 1 noite/semana	3,7	10,0	7,0 (6,4 – 7,8)
5. Limitação da fala por chiado no último ano	2,3	8,4	9,2 (8,0 – 10,7)
6. Diagnóstico de Asma	6,1	7,1	5,7 (5,0 – 6,7)
7. Chiado aos exercícios no último ano	5,5	8,6	8,3 (7,5 – 9,0)
8. Tosse seca noturna no último ano	34,2	37,9	25,3 (24,1 – 26,5)
MÓDULO RINITE			
1. Espirros, coriza ou obstrução nasal sem gripe alguma vez	40,0	34,8	29,0 (27,5 - 30,8)
2. Espirros, coriza ou obstrução nasal sem gripe no último ano	33,8	28,9	25,7 (24,2 - 27,5)
3. Sintomas nasais + lacrimejamento ou coceira nos olhos no último ano	13,0	15,1	11,3 (10,5 – 12,2)
6. Diagnóstico de Rinite	28,8	21,3	20,0 (18,6 - 21,8)
MÓDULO ECZEMA			
1. Manchas na pele alguma vez	13,6	18,3	12,7 (12,3- 13,6)
2. Manchas na pele no último ano	10,6	12,8	9,2 (8,8 - 10,1)
3. Localização em dobras	7,5	9,5	7,3 (6,8 – 8,4)

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

As doenças alérgicas são muito freqüentes na infância e acarretam grande impacto quando considerados os gastos com a saúde. Alguns estudos têm mostrado aumento de prevalência dessas doenças no mundo todo, principalmente em países ocidentais ¹⁻³. Outros, por sua vez, afirmam que houve um aumento inicial dos índices de asma, rinite e eczema, seguido de estabilização e até diminuição dessa prevalência ¹¹⁴⁻¹¹⁸. O grande impacto que essas doenças acarretam nas esferas econômicas e sociais estimula uma constante busca por estudos epidemiológicos que possam apontar futuramente fatores etiológicos envolvidos e, dessa forma, propiciar intervenções precoces para atenuar este efeito ^{34-37,117}.

Os melhores métodos para o estudo epidemiológico das doenças alérgicas têm sido os questionários escritos por serem de baixo custo, aplicáveis a uma grande amostra populacional, não necessitarem de equipamentos especializados ou da realização de exames complementares, independerem da interferência de fatores externos (como tempo, temperatura e umidade) e poderem ser utilizados em estudos populacionais de diferentes culturas. As maiores dificuldades no uso desse método são a ausência de definição adequada e de critérios uniformes que identifiquem cada doença, o

uso incorreto de nomenclaturas e a variabilidade na tradução e interpretação das questões ^{5,9,13}.

O ISAAC foi elaborado com o objetivo de padronizar um método para o estudo epidemiológico de asma, rinite e eczema na infância e adolescência. O QE tem sido validado e aplicado em várias regiões do mundo todo e, graças à sua simplicidade de aplicação e riqueza de informações levantadas, tem permitido tanto a avaliação de prevalência quanto a comparação de dados epidemiológicos ao longo dos anos em um mesmo local e entre populações diferentes. A validação em cada centro é de fundamental importância para que sejam minimizadas as falhas do uso dos questionários ^{16, 17, 125}.

No Brasil, o QE do ISAAC foi aplicado pela primeira vez em 1995, por ocasião da fase I do estudo em Curitiba, Itabira, Recife, Porto Alegre, Salvador, Uberlândia e São Paulo (região centro-sul) ⁹¹. À semelhança do que se observou no restante do mundo, poucos centros participaram da fase II e até o momento existem poucos dados publicados. A fase III foi realizada por centros que haviam participado da fase I, possibilitando a comparação das prevalências observadas após alguns anos. Nesta fase houve também a participação de um número expressivo de novos centros, cujos dados, ainda não publicados para a faixa etária de 6 a 7 anos, contribuirão para um melhor conhecimento da realidade nacional de prevalência das doenças alérgicas na infância.

Na região oeste da cidade de São Paulo, o ISAAC foi realizado pela primeira vez por ocasião deste estudo, portanto, constituiu-se num centro de fase IIIB. Uma das maiores dificuldades encontradas foi a devolução do

questionário, que atingiu índice de 65,7%. Este índice foi semelhante em outros centros do Brasil que abordaram a mesma faixa etária, como Curitiba (58%)⁹³, São Paulo (72%)¹²⁶, e Cuiabá (73,2%)⁹⁶. De um modo geral, a taxa de retorno de questionários na fase I do ISAAC no Brasil variou de 60% a 100%, sendo as mais elevadas observadas entre os adolescentes^{91,127}. Na América Latina, a média dos índices de devolução dos questionários na faixa etária entre 6 e 7 anos foi de 88%, contrastando com 95% na faixa etária entre 13 e 14 anos, onde os alunos respondiam os questionários na própria sala de aula e o pesquisador aguardava o preenchimento para a coleta dos mesmos⁸⁹. Na faixa etária de 6 a 7 anos, ao contrário, a devolução do questionário ficou na dependência de vários intermediários, como os professores e os pais, que geralmente sobrecarregados de afazeres relacionados à sua função, talvez não valorizavam a real importância da pesquisa. Isto provavelmente foi ainda mais importante nos casos onde a criança não apresentava sintomatologia clínica relacionada à doença em questão, pois podia não haver interesse da família na participação do estudo.

O índice de devolução reflete a dificuldade de realização de estudos epidemiológicos no Brasil, principalmente em populações carentes, com baixo índice de alfabetização e que não compreendem exatamente a importância desses inquéritos populacionais. Até mesmo características culturais podem interferir nesse processo, tendo em vista que, em vários estudos epidemiológicos, os questionários são enviados por correio e a devolução é bastante satisfatória. No Japão, por exemplo, foi realizado um estudo de

prevalência de asma utilizando os questionários do ISAAC e do ECRHS, os quais foram enviados pelo correio e o índice de retorno foi bastante adequado (81,9%)¹²⁸.

Neste estudo, mesmo tomando o cuidado de se identificar cada envelope com o nome do aluno, classe e escola, e organizar em pastas que eram entregues aos professores, muitas pastas foram perdidas pela escola, além de questionários devolvidos pelos alunos e extraviados pela própria equipe pedagógica. O grau de pobreza das escolas municipais ficou muito evidente quando percebíamos que os professores desejavam ficar com as pastas entregues para serem utilizadas no seu trabalho diário. Foram necessários vários retornos às mesmas escolas para que se encontrasse o material deixado pelos pesquisadores uma semana antes.

Apesar do índice de retorno obtido nesta pesquisa ser considerado adequado pelo Comitê Internacional do ISAAC, foi importante o cálculo dos valores corrigidos, pois todos os valores de prevalência diminuíram significativamente após a correção, confirmando a suspeita inicial de que a maioria das crianças que não devolveram o questionário agiram dessa forma por não apresentarem doenças alérgicas. De fato, por ocasião do contato telefônico com os pais ou responsáveis pelos escolares que não haviam devolvido o QE inicialmente, pôde-se perceber que a principal justificativa foi a inexistência de sintomas alérgicos.

A questão sobre a prevalência de sibilos nos últimos 12 meses, tida como a de maior sensibilidade do módulo asma do QE, antes da correção

evidenciou positividade significativamente maior que as observadas na região centro-sul da cidade de São Paulo (21,3% em 1995 e 24,5% em 1999) ^{80,108}. Entretanto, quando calculado o valor de prevalência corrigida, este foi semelhante à da região centro-sul. Isso pode demonstrar que o valor anterior realmente sofreu influência do índice de devolução.

Mesmo após a correção, a região oeste da cidade de São Paulo apresentou alta prevalência de sibilos nos últimos 12 meses. Em relação ao Brasil, a prevalência observada na região oeste foi maior que a média encontrada na fase I do ISAAC, encontrando-se abaixo apenas daquela encontrada em Recife, de 27,2%, a maior prevalência entre os centros nacionais ⁹¹. Na América Latina, a positividade à questão número dois variou de 8,6% a 32,1%, com média de 19,6%, significativamente maior que a média mundial (11,8%), mas também abaixo dos valores de São Paulo. Uma explicação para este fenômeno, aventada por Mallol et al. ⁸⁹, é a de que a asma é mais prevalente em países de nível sócio-econômico mais baixo, sugerindo que a pobreza seria um fator de risco para a asma e não um fator protetor, contrariando, portanto, a HH nessas regiões.

Em relação a este enfoque, vale salientar que o Brasil constitui um desafio para a HH, pois neste país coexistem pobreza, infecções e doenças alérgicas. Provavelmente esta hipótese, embora bastante interessante, seja válida para algumas regiões onde as doenças apresentem relação de causa e efeito mais direta. Em nosso meio, existem muitos elementos que influenciam o desenvolvimento de uma doença, além do que, os fatores genéticos não são

tão definidos como em outras regiões, como por exemplo na Europa. O meio ambiente provavelmente exerce influência definitiva, mas como saber qual o papel das condições higiênicas e das infecções se ambas coexistem na população?

Além disso, a HH se fundamenta na resposta TH1 e TH2. Hoje, já temos o conhecimento de que, embora bastante útil no entendimento do desenvolvimento de várias doenças, este paradigma não é adequado para o entendimento dos mecanismos envolvidos na defesa do hospedeiro, tolerância e desenvolvimento de doenças auto-imunes e alérgicas. Após o conhecimento do papel da imunidade inata na resposta imunológica do hospedeiro, inclusive na imunidade adaptativa, este paradigma tem que ser reavaliado na sua real interferência como determinante de doenças. Nesse contexto, Rautava et al.¹²⁹ sugerem que a hipótese da higiene seja ampliada sob três aspectos: primeiro, o desvio imunológico observado como consequência de infecções deve ser mais ou menos importante a depender do tipo de agente envolvido, considerando-se inclusive a participação da flora intestinal neste aspecto; segundo, as respostas imunomodulatórias e supressivas complementam o paradigma TH1/TH2; terceiro, além da proteção contra atopia, a proteção contra as infecções, doenças inflamatórias e auto-imunes também dependeriam de interações entre o hospedeiro e o agente.

Para avaliar a influência do meio ambiente no desenvolvimento da asma, Carter-Pokras e Gergen¹³⁰ avaliaram a prevalência de asma entre hispânicos residentes nos EUA e aqueles residentes no seu país de origem e observaram

maior prevalência no segundo grupo, que viveria em piores condições sócio-econômicas e de higiene. Assim, a interação dos fatores genéticos com o ambiente seria de grande importância para a expressão de doenças como a asma.

No estudo atual, a população abordada foi composta por pessoas de nível sócio-econômico mais baixo, inclusive com grande número de crianças residentes em favelas. Isso o diferencia de outras pesquisas realizadas no Brasil, onde se optou por uma população mista, abordando escolas públicas e privadas. Se a HH fosse verdadeira em nosso meio, esperava-se que a prevalência das doenças alérgicas fosse bem inferior nessa população, o que realmente não foi observado.

As questões que quantificam o número de crises de sibilância no último ano e o quanto o sono foi prejudicado pelos sibilos prestam-se para a identificação dos alunos com sintomas de asma persistente, embora também possam estar correlacionadas com sinais de gravidade ¹⁶. Os dados fornecidos por essas questões mostraram que a maioria dos alunos apresentava sintomas leves a moderados da doença.

A questão específica para a avaliação de gravidade é a que aborda a limitação da fala por sibilos no último ano, presente em 9,2% das crianças incluídas neste estudo. Esse valor foi muito maior que aqueles observados na região centro-sul de São Paulo, de 2,3% em 1995 e 3,2% em 1999 ^{80,108}. Na América Latina, os centros que apresentaram maior prevalência de positividade a esta questão foram os da Costa Rica (11,3%), seguido por Recife (9,6%) e

Curitiba (5,4%)⁸⁹. Quando observados os dados mundiais da fase I do ISAAC, podemos caracterizar a região oeste de São Paulo como uma das de maior gravidade em sintomas de sibilância. Talvez esse fato também esteja relacionado às características da população abordada, pois se trata de pessoas com maior dificuldade de acesso aos serviços de saúde especializados, sendo, portanto, pessoas que provavelmente não fazem um tratamento profilático adequado da asma. Soma-se a isso o fato de as crianças dessa faixa etária permanecerem mais tempo dentro do domicílio, ou seja, de ficarem mais expostas aos aeroalérgenos intradomiciliares, conhecidos fatores desencadeantes e agravantes da doença sibilante.

Outro fator que merece destaque e pode influenciar na prevalência de asma grave é a prescrição inadequada de alguns medicamentos para o tratamento da asma. De fato, apesar de todas as recomendações existentes atualmente para o uso de corticóides inalatórios no tratamento da asma, sabe-se que o tratamento preconizado não corresponde ao observado na rotina diária dos médicos. Hong et al.¹³¹, em recente análise retrospectiva de dados de pacientes asmáticos com idade de cinco anos ou mais, observaram uso excessivo de medicações beta-adrenérgicas de ação curta em detrimento do uso de corticóides inalatórios. Estes autores também notaram que os pacientes apresentavam má percepção da própria saúde e estavam sujeitos a maior risco de limitação funcional.

Apesar de este estudo não ter tido como objetivo a avaliação da influência da poluição atmosférica na prevalência e gravidade da asma, a alta

concentração de poluentes da região abordada, proveniente da combustão de óleo diesel dos caminhões que trafegam nas principais rodovias, pode também estar associada à maior prevalência de asma grave nessa população. De fato, alguns autores observaram que a inalação de componentes da combustão do óleo diesel pode estar associada ao desvio da resposta imune, com maior produção de citocinas do padrão TH2^{132,133}. Entretanto, os estudos publicados da fase I do ISAAC demonstraram que a poluição não teve muita correlação com os locais de maior prevalência de sintomas, como observado na Alemanha e Chile, por exemplo, mas que talvez tenha influência maior como fator agravante da asma^{134,135}.

A cidade de Itabira, localizada em região montanhosa no estado de Minas Gerais, foi o centro brasileiro que apresentou o maior índice de gravidade dos sintomas de asma⁹¹. Uma das razões aventadas para justificar esse fenômeno foi a presença de indústrias especializadas em extrações de minérios nesta cidade, responsáveis pela liberação de material particulado e uma poeira avermelhada que cobre toda a cidade¹³⁶. Outro exemplo nacional da influência da poluição sobre a epidemiologia da asma pode ser observado em estudo realizado nas cidades de Duque de Caxias e Seropédica, na região metropolitana do Rio de Janeiro, utilizando a metodologia ISAAC na faixa etária de 13 a 14 anos. Essas cidades caracteristicamente apresentam diferentes níveis de poluição atmosférica. A prevalência de sibilos nos últimos 12 meses foi de 19% em Duque de Caxias, a cidade de maiores índices de poluição, enquanto foi de 15% na cidade menos poluída, Seropédica. O número de crises

também foi menor no último ano, quando 11% dos alunos de Seropédica relataram uma a três crises de sibilância, enquanto os de Duque de Caxias, 14,5%⁹⁷.

Para clarificar a real influência da poluição sobre as doenças alérgicas, são necessários estudos brasileiros específicos sobre o envolvimento da poluição no desenvolvimento e agravamento dessas doenças. Freitas et al.¹³⁷ avaliaram a influência da poluição em São Paulo na mortalidade e admissões hospitalares de crianças menores de 15 anos e idosos, constatando associação de pequenas variações de poluição atmosférica com aumento da morbidade e mortalidade nessa população. Num estudo posterior, esses dados foram avaliados sob o ponto de vista econômico. O número de DALYs, utilizado como indicador padrão, foi de 28.212 anos perdidos pela população anualmente e os custos indiretos da influência da poluição sobre a saúde foram estimados em 3.222.676 dólares (EUA)¹³⁸. Tais números reforçam a importância de maiores investimento em pesquisas nessa área.

A questão “Alguma vez na vida seu filho já teve asma?” avalia a presença de diagnóstico médico de asma. Sua baixa positividade no presente estudo contrasta com a alta frequência de resposta positiva à questão de sintomas nos últimos 12 meses e aponta para desconhecimento do termo “asma”, tanto pela população quanto por profissionais da saúde. Isso também foi verificado na região centro-sul de São Paulo, onde se observou positividade a essa questão em cerca de 6% nos anos de 1995 e 1999^{108, 126}. Por esse

motivo, essa questão tem sido considerada como de alta especificidade, mas baixa sensibilidade ^{16,17}.

De fato, Amorim e Daneluzzi ⁹⁶, ao utilizarem o QE do ISAAC para estudo de prevalência de asma em Cuiabá, adotaram o termo “bronquite” como sinônimo de “asma” na questão “Alguma vez na vida seu filho teve asma (bronquite)?”, e observaram que a frequência de respostas positivas (28,2%), foi superior em relação à questão de sibilos no último ano (22,7%). Embora talvez mais sensível, o uso deste termo correlato implicaria em menor especificidade, o que também não é adequado em pesquisa de prevalência da asma.

O desconhecimento da asma é um fato que vem chamando a atenção de pesquisadores no mundo todo. Na América Latina, Neffen et al. ¹³⁹ realizaram uma pesquisa para avaliar a qualidade do tratamento e controle da asma, o quanto os consensos são seguidos e a percepção, conhecimento e atitudes relacionadas à asma por parte dos profissionais da saúde e pacientes. Observaram que poucos asmáticos obtêm controle adequado da doença segundo os critérios do consenso internacional para diagnóstico e tratamento da asma (“Global Initiative for Asthma” – GINA). Apenas 6% dos pacientes faziam uso de corticoterapia inalatória, apesar de 37% terem admitido estar em tratamento regular para asma. A maioria subestima a gravidade da sua própria doença. Além disso, este estudo também evidenciou que a percepção dos médicos quanto à gravidade da asma também fica aquém da realidade dos

seus pacientes, e os consensos não são seguidos ou sequer conhecidos pelos médicos.

Com o intuito de melhor avaliar a prevalência de asma, alguns autores desenvolveram um critério denominado “asma provável”⁹³. Este critério foi estabelecido a partir da associação de indivíduos que apresentaram quatro ou mais crises nos últimos 12 meses, ou aqueles com uma a três crises e com sono interrompido por chiado no peito, ou com uma a três crises sem alteração de sono, mas com asma induzida por exercício, e tosse noturna. A prevalência encontrada neste estudo através do critério para asma provável, de 21,5%, foi muito próxima à encontrada pela questão corrigida de sibilos no último ano, de 24,4%, demonstrando sua utilidade na pesquisa de prevalência de asma, até maior que a questão de diagnóstico médico de asma. No estudo de prevalência da asma em escolares de 6 a 7 anos em Curitiba, o critério de asma provável em 1995 foi de 15,7%, enquanto a resposta positiva à questão número 2 foi de 22,9% e o diagnóstico médico de asma, de 6,5%⁹³. Na faixa etária de 13 a 14 anos, os dados da fase III em Curitiba já foram publicados e não se observou aumento de prevalência dos sintomas de asma nos últimos 12 meses e nem de provável asma após o período de 6 anos¹²⁰.

A questão que avalia a presença de sibilos aos exercícios foi formulada para aumentar a sensibilidade do questionário, pois detecta alunos que haviam respondido “não” nas questões anteriores. Entretanto, tal fato não foi observado no presente estudo, onde a positividade a essa questão foi baixa, de 8,3%, valor este mais próximo da prevalência de asma grave. Assim, é provável que

as crianças com a forma mais grave da doença também tenham respondido “sim” a essa questão num reflexo do descontrole da doença sibilante. Deve-se levar em conta a dificuldade da percepção da criança e dos pais quanto ao desencadeamento da crise após exercícios, já que na faixa etária de 6 a 7 anos a rotina da criança implica em brincadeiras que podem ser consideradas como exercícios, mantidos em atividade constante. Assim, não existe um período de exercícios, mas este está incorporado às atividades rotineiras da criança, o que dificulta a observação deste fenômeno para informação a esta questão.

Por outro lado, a questão sobre tosse seca noturna no último ano na ausência de quadros infecciosos, também formulada para aumentar a sensibilidade geral do questionário, apresentou valor maior que o encontrado na questão de sibilos nos últimos 12 meses, inclusive após o cálculo do valor corrigido. Na América Latina, esse valor variou de 19,9 a 41,5% na fase I, com 34,2% na região centro-sul de São Paulo ^{89,126}. Os dados mundiais da fase I do ISAAC demonstram também elevadas prevalências de resposta positiva a essa questão, sugerindo que ela revele dados superestimados em relação à prevalência de asma, provavelmente por estar englobando outras patologias, tais como sinusites, rinites e hiperresponsividade brônquica ⁸³. Este fato evidencia que esta questão é sensível, mas pouco específica para o diagnóstico de asma.

Houve prevalência significativamente maior de asma no sexo masculino em relação ao feminino quando foram considerados os critérios de “sibilos alguma vez”, “sibilos no último ano”, “sibilos ao exercício”, “tosse seca noturna”

e “asma alguma vez”. Apenas na questão de “limitação da fala por chiado” essa diferença não foi significativa. A maioria dos estudos de prevalência de asma na faixa etária de 6 a 7 anos é consensual quanto ao predomínio do sexo masculino ^{89, 126}. Este fato tem sido relacionado ao menor diâmetro e maior tônus das vias aéreas, com menores fluxos pulmonares em meninos que em meninas na mesma faixa etária ^{125, 126}. Já na adolescência, quando as vias aéreas dos meninos se igualam à das meninas em tamanho, a asma passa a ser mais prevalente no sexo feminino, fato observado inclusive na região oeste da cidade de São Paulo em sua fase III ^{90, 127}. Alguns autores sugerem ainda que mudanças hormonais na puberdade, particularmente o aumento de estradiol, esteja relacionado a essa inversão na prevalência entre os gêneros ^{140, 141}. Outros ainda afirmam que tal fato possa expressar um viés, uma vez que a qualidade da informação de adolescentes do sexo masculino pode não ser adequada, negando sintomas que realmente existem ^{142,143}.

A faixa etária adotada pela metodologia do ISAAC é bastante interessante por refletir uma época da infância em que a asma é mais comum e os índices de procura de serviços de saúde são elevados ^{110,144}. Entretanto, uma nova metodologia desse estudo foi desenvolvida para estudar a faixa etária de lactentes de 12 a 15 meses, sendo que no Brasil já foi validado o questionário escrito utilizado ¹⁴⁵. Novas publicações contribuirão muito com o avanço do conhecimento em epidemiologia dos sintomas de asma e, certamente, surgirão novas hipóteses de etiologia e evolução da doença

sibilante na infância. Estes estudos poderão fornecer dados atualizados, propiciando estratégias de prevenção para controle da prevalência da doença.

Em relação à rinite, considerando-se os valores corrigidos, a prevalência de sintomas nasais (sem gripe) alguma vez na vida, neste estudo, foi de 29%. Na questão seguinte, que restringe os sintomas ao último ano minimizando os erros de memória, a prevalência diminuiu para 25,7%. Esse valor foi semelhante ao observado nos centros nacionais durante a fase I do ISAAC, que variaram de 20,2% em Uberlândia a 33,8% na região centro-sul de São Paulo, com média de 26,6%. Uma das hipóteses para justificar a maior prevalência na cidade de São Paulo foram os altos índices de poluição observados nessa metrópole brasileira ⁹². Considerando esse aspecto, como na região oeste a prevalência dos sintomas nasais foi bem menor, talvez os maiores índices observados no primeiro estudo estejam mais relacionados com as características da população mista abordada, composta de alunos de escolas públicas e privadas. De fato, alguns autores referem maior prevalência de rinite em crianças de nível sócio-econômico mais alto. Isso pode ocorrer inclusive pela maior habilidade da população abordada em entender as questões e respondê-las adequadamente ^{146, 147}.

Os estudos de fase I realizados no mundo mostraram variação na prevalência dos sintomas de rinite nos últimos 12 meses para a faixa etária de 6 a 7 anos de 1,5 a 41,8% ⁸⁴. Entretanto, recentes publicações a partir da fase III do ISAAC têm evidenciado um aumento dessa prevalência, inclusive no Brasil, nas cidades de Recife e Curitiba ^{119,120}. Em São Paulo, quando se repetiu o

estudo ISAAC na região centro-sul em 1999, curiosamente notou-se diminuição da prevalência de 33,8 para 29,8% ¹⁰⁸.

A associação com sintomas conjuntivais remete ao diagnóstico de “rinoconjuntivite” e está mais relacionada à presença de atopia entre os indivíduos com rinite, tornando a questão mais específica para rinite alérgica. O valor de 11,3% encontrado neste estudo foi menor que o encontrado em São Paulo na fase I, de 13%, mas compatível com o observado nos centros brasileiros, onde a prevalência da associação desses sintomas variou de 9,8% em Uberlândia a 28,9% em Itabira, e com os dados mundiais, onde houve variação de 0,8 a 14,9% ^{84,92}.

À semelhança do que se observou no estudo de prevalência de asma, Itabira se destacou pela alta prevalência da associação de sintomas nasais com atopia. Além disso, apresentou alto percentual de interferência desses sintomas com as atividades diárias, questão esta que caracteriza a gravidade da doença. A cidade brasileira com maior índice de sintomas graves na fase I do ISAAC foi São Paulo, com de 20,9% de positividade à questão de número cinco, enquanto a de menor foi Uberlândia, com 13,2%. Os valores mundiais de variação dos percentuais indicativos de gravidade foram de 0,5 a 28,1% ^{84,92}. No atual estudo, as atividades diárias foram prejudicadas em algum grau em 19,6% dos alunos, sendo este valor menor que o da região centro-sul de São Paulo na fase I, mas acima do observado como média mundial.

Vale ressaltar a importância desse dado, uma vez que tanto a população quanto os profissionais de saúde geralmente não valorizam o impacto da rinite

sobre a qualidade de vida dos pacientes, já que a doença não acarreta mortalidade. Após as publicações do projeto ARIA, ficou muito evidente o conceito de via aérea única e a influência da rinite alérgica no controle da asma. Semelhanças entre os desencadeantes, fisiopatologia e tratamento ampliam o conceito de alergia como doença sistêmica, podendo englobar ambas as vias respiratórias numa mesma doença alérgica. Hoje, são mandatórios a avaliação e o tratamento de ambos os órgãos, nariz e pulmão, mesmo que os sintomas se restrinjam a apenas um deles. Assim, o impacto da rinite em relação à asma faz com que a primeira doença tenha especial importância no controle da segunda, bem como significativa influência na qualidade de vida dos pacientes ⁴⁸. Esse tema tem sido amplamente abordado nos últimos anos. Questionários específicos para avaliar qualidade de vida têm sido desenvolvidos e sabe-se que a maioria dos pacientes, apesar de sofrer consequências nas suas atividades diárias, não trata adequadamente a doença ¹⁴⁸. Shedden ¹⁴⁹ conduziu ampla pesquisa para determinar o impacto dos sintomas de rinite alérgica na qualidade de vida e trabalho de 2.355 pessoas, observando que o sintoma que a maioria dos adultos e crianças gostaria de evitar, a obstrução nasal, estava presente em 85% dos casos e em 40% era grave, interferindo nas atividades do trabalho ou escola, com a habilidade de exercer atividades diárias e causando notável impacto emocional. Paradoxalmente, apesar de corticóides serem recomendados como medicação de primeira linha no tratamento da rinite alérgica, apenas 30% dos pacientes com obstrução nasal grave usavam essa

medicação e 13% dos pacientes que recebiam algum tratamento para rinite estavam satisfeitos com os resultados alcançados.

Quando perguntados sobre a presença de rinite alguma vez, 21,3% dos alunos da região oeste de São Paulo responderam que sim. Esse valor, quando ampliado para a amostra de 5.040 alunos, foi corrigido para 20% sendo, portanto, inferior aos 25,7% de positividade da questão número dois. Apesar dessa diferença não ser tão grande quanto a observada no caso do questionário de asma, ela pode demonstrar a falta de conhecimento pela população do termo “rinite” ou falta de diagnóstico médico, seja por inacessibilidade da população aos serviços de saúde, pelo desconhecimento ou até a não valorização dos sintomas de rinite pelo médico.

Curiosamente, Itabira, cidade com uma das mais altas prevalências nacionais de resposta afirmativa para a presença de sintomas nasais no último ano (26,5%) e de sintomas que interferiam com as atividades diárias, apresentou, na fase I do ISAAC, o menor percentual de diagnóstico de rinite (apenas 9,3%), enquanto São Paulo, com 33,8% de positividade à questão de número dois, obteve diagnóstico médico em 28,8% dos casos. Isso pode refletir um pior acesso aos serviços de saúde da cidade mineira em comparação com a região centro-sul de São Paulo. Apesar de este dado isoladamente ser insuficiente para tal conclusão, ele sugere a necessidade de estudos mais amplos e até um estado de vigilância pelos órgãos competentes⁹².

Os meses nos quais os alunos informaram maior ocorrência de sintomas nasais estavam compreendidos no período de setembro a dezembro, ou seja,

em época diferente daquela de maior ocorrência de infecções virais em São Paulo, que costuma ser de maio a agosto. Este fato reforça o diagnóstico de rinite alérgica em nosso meio. Entretanto, esse achado contrasta com os obtidos na fase I do ISAAC, onde os centros localizados no sul e sudeste do Brasil apresentaram maior prevalência de sintomas nasais nos meses mais frios do ano, de maio a agosto, enquanto nos centros da região nordeste não houve diferenças significativas de prevalência entre os meses do ano ⁹².

Weiland et al. ⁸⁶, avaliando os dados mundiais de 146 centros do ISAAC, observaram associação positiva entre os níveis de umidade relativa dentro de casa, o clima frio e a prevalência de asma. Entretanto, não houve uma correlação clara entre a prevalência de rinite e fatores climáticos em ambas as faixas etárias.

Outro dado bastante paradoxal foi o observado por Burr et al. ¹⁰⁰, que identificaram associação inversa entre a quantidade de pólen e a prevalência de sintomas de rinite alérgica através de análise ecológica realizada em 28 centros pertencentes a 11 países. Além de questionar a possibilidade da alta exposição a pólen ser um fator de risco no desenvolvimento de rinite alérgica, esse estudo sugere que tal exposição possa funcionar como um fator protetor, assim como os estudos que afirmam que viver em fazendas e áreas rurais pode ser um fator protetor para o desenvolvimento de asma e rinite ¹⁰¹⁻¹⁰³. No Brasil, ainda são necessários mais estudos para a comprovação de desencadeamento da rinite alérgica por pólen, pois apresentamos condições propícias ao seu desenvolvimento, dada a grande variabilidade da flora brasileira.

Quando avaliados a prevalência e a gravidade dos sintomas nasais, o sexo masculino, de forma semelhante ao observado na prevalência da asma, foi significativamente mais freqüente. O mesmo tem sido observado em dados de todo o mundo, onde a prevalência de asma e rinite é maior entre meninos de 6 a 7 anos, enquanto que aos 13 e 14 anos há nitido predomínio do sexo feminino^{88,140}.

Em relação ao eczema, os valores encontrados neste estudo podem ser considerados altos quando comparados com o observado no restante do mundo, onde a prevalência variou de 1,1% no Irã a 18,4% na Suécia. Os países que apresentaram maior prevalência de eczema atópico na fase I são os mesmos nas duas faixas etárias abordadas, exceto o Japão e a Nova Zelândia, onde a faixa etária de 6 a 7 anos apresentou prevalência bem maior⁸⁵. No atual estudo, embora os dados da região oeste de São Paulo fossem inicialmente maiores que aqueles encontrados na região centro-sul para as três primeiras questões referentes ao eczema, após a correção dos valores, os dados da região oeste foram menores nas questões sobre a presença de manchas na pele alguma vez ou no último ano⁷⁸. Em relação à presença de lesões em dobras, após a correção, este dado ficou bem próximo daquele encontrado na região centro-sul. Como a localização confere maior especificidade ao QE, esta comparação é mais significativa em relação aos outros dados de eczema.

Uma possível explicação para a alta prevalência observada em São Paulo seria o perfil da casuística avaliada. Considerando-se uma população basicamente composta por indivíduos de classe sócio-econômica menos

favorecida, em piores condições de higiene e nutricionais, talvez exista maior incidência de outras patologias pruriginosas da pele que possam estar confundindo os dados de eczema, como escabiose, estrófulo, urticária, infecções fúngicas e impetigo. Um achado que reforça essa hipótese é o fato de que, na questão de número quatro, referente à época de aparecimento dos sintomas, um maior número de pais ou responsáveis pelos escolares afirmou que isso ocorreu a partir dos dois anos de idade, contrariando o conhecimento atual, segundo o qual o eczema é uma doença que se inicia nos primeiros seis meses de vida em 45% das crianças, no primeiro ano em 60% e antes dos cinco anos de idade em pelo menos 85% dos indivíduos afetados^{64,65}. Assim, a especificidade da questão número dois poderia estar prejudicada.

De fato, apesar do módulo eczema do QE ter sido validado e considerado eficaz na detecção da prevalência dessa doença, o próprio comitê internacional do ISAAC reconhece que, na realidade distinta de países como a Índia ou a Nigéria, onde dermatoses pruriginosas como a escabiose são muito freqüentes entre as crianças, pode haver uma estimativa maior da prevalência de sintomas de “eczema”. Por outro lado, em países como a China, a baixa prevalência observada pode estar relacionada a fatores culturais, onde os alunos negariam os sintomas dermatológicos por relacioná-los com má higiene ou infestação por artrópodos⁸⁵. Essa observação não invalida os dados obtidos através da metodologia do ISAAC, mas deve ser considerada por ocasião da análise dos dados mundiais.

Mais uma vez, os dados desse estudo contrariam a HH, pois observou-se alta prevalência de sintomas de eczema numa população favelada, com prováveis más condições de higiene. Outros estudos também questionam a veracidade dessa hipótese para o eczema, como o conduzido na Alemanha, onde não houve correlação da prevalência de eczema com o número de irmãos, a presença de animais domésticos, a frequência de episódios de febre e o fato de dormir em quarto próprio no primeiro ano de vida. Estes autores sugerem que talvez os fatores de risco para as alergias respiratórias sejam diferentes dos relacionados ao eczema ¹⁰⁴.

Pouco se conhece sobre a patogênese do EA. Apesar dos fatores genéticos serem os mais definidos, eles não explicam a variação epidemiológica observada nessa doença. Alguns autores acreditam na influência do hábito alimentar sobre a frequência e gravidade do eczema. Beck et al. ¹⁵⁰ mostraram relação entre metabolismo do ácido linoléico e risco de doença atópica, enquanto Ellwood et al. ¹⁵¹ observaram relação inversa entre as taxas de prevalência de doenças alérgicas e a ingestão de amido, cereais e vegetais. Como toda doença multifatorial, o papel de cada elemento que contribui para o desenvolvimento do eczema é difícil de ser avaliado.

O projeto ISAAC utilizou a resposta concomitante das questões de número dois (“manchas na pele, que aparecem e desaparecem por pelo menos seis meses no último ano”) e de número três (“manchas em locais característicos”) para elaboração do “critério combinado” na avaliação do eczema. Este critério abrange as características mais importantes para o

diagnóstico de EA, particularmente entre crianças, que são: cronicidade, recorrência e distribuição em áreas específicas. Quando comparado ao diagnóstico clínico realizado por dermatologista no Reino Unido, o critério combinado apresentou sensibilidade de 84% e especificidade de 93% ¹⁵². A menor sensibilidade é compensada pelo ganho em especificidade, mas faz com que as formas mais leves da doença não sejam identificadas ¹⁰⁹. Comparando o observado neste estudo, o critério combinado foi de 5,7%, um pouco menor que o observado em 1996 e 1999 na região centro-sul de São Paulo, que apresentou índices de 6,8% e 6,6%, respectivamente ¹⁰⁹. No Brasil, quando foi realizada a validação do componente eczema do QE ISAAC, a positividade apenas da questão de número dois conferia uma sensibilidade de 87% e especificidade de 98%, podendo ser considerada isoladamente para o diagnóstico de eczema atópico ⁷⁹.

A gravidade dos sintomas de eczema nesta casuística está dentro da variação dos valores encontrados na fase I do estudo ISAAC, de 0% a 3,2% entre as crianças de 6 a 7 anos, correspondendo de 8% a 21% daqueles que apresentaram algum sintoma nos últimos 12 meses ⁸⁵. Outro dado a ser ressaltado é que 92,9% dos alunos com resposta afirmativa à questão número dois apresentaram remissão completa dos sintomas no último ano. Este dado pode levantar a possibilidade de que nem todos os pacientes diagnosticados como tendo eczema realmente apresentassem esta doença, já que as questões

deste módulo do QE não são tão específicas quanto àquelas referentes a asma e rinite.

O diagnóstico médico de eczema, avaliado pela questão de número sete, teve índice apenas um pouco mais baixo que a questão mais utilizada para avaliar a prevalência e, apesar deste dado não ter sido avaliado através de valores corrigidos, foi muito semelhante aos observados nas duas ocasiões em que o QE foi aplicado na região centro-sul de São Paulo ^{80,108}. Comparado aos demais dados nacionais da fase I, o índice de diagnóstico de eczema na região oeste de São Paulo pode ser considerado baixo pois, naquela ocasião, esse índice variou de 12,4% em Recife a 17,7% em Porto Alegre ¹⁰⁹. Observando-se os dados mundiais da fase I do ISAAC, nota-se que a resposta positiva à questão de número sete chega a ser 1,2 a 2,5 vezes maior que a questão que avalia a presença de sintomas nos últimos 12 meses, fato bem diferente do observado para asma e RA ⁸⁵.

Interessante observar que, de uma forma geral, a prevalência encontrada pelos diversos autores de sintomas de eczema é maior na faixa etária de seis a sete anos que na de 13 a 14 anos. Uma das hipóteses para se justificar esse dado é a maior ocorrência da doença nos primeiros anos da infância; logo, os adolescentes poderiam não se lembrar de tal diagnóstico ao preencher o QE, enquanto os questionários preenchidos pelos pais das crianças menores estariam mais condizentes com o passado de seus filhos ¹²⁷. De fato, estudos sobre o prognóstico do EA mostram que ocorre desaparecimento completo da doença na puberdade ou logo após a puberdade em 40 a 60% dos pacientes e,

mesmo os que não apresentam cura completa, costumam evoluir com diminuição da gravidade com o avançar da idade ^{75, 153}.

Neste estudo não se observou diferenças significativas entre os gêneros na prevalência e gravidade do eczema, mas a maioria dos estudos mostra um predomínio do acometimento de meninas em relação aos meninos em ambas as faixas etárias abordadas pelo ISAAC ⁸⁸. Em São Paulo, em 1996 e 1999 esse predomínio feminino foi discreto ¹⁰⁹, mas Zutavern et al. ¹⁰⁴ consideraram o sexo feminino como um fator de risco no desenvolvimento de eczema atópico. Os dados mundiais de prevalência de eczema na fase I do ISAAC mostraram um leve predomínio feminino, com razão feminino: masculino de 1,3:1. Essa razão foi maior em países com maior prevalência de sintomas de eczema ^{83,85}.

O ISAAC proporcionou, pela primeira vez, um estudo global de prevalência do EA. Através dos dados da fase I pode-se observar que se trata de uma doença global, e não restrita a alguns países, como se achava até então. Admite-se hoje que o eczema é um problema de saúde pública, pois acomete 5% a 20% das crianças nas faixas etárias investigadas por esse método ⁸⁵. Os estudos de fase II ainda estão sendo concluídos e juntamente com o mapeamento de novos centros e observação da tendência temporal indicada pelos estudos de fase III, deverão contribuir muito para a articulação de medidas governamentais para o melhor controle dessa doença.

No presente estudo, observou-se associação estatisticamente significativa entre os sintomas de asma, rinite e eczema.

Asma e rinite têm sido consideradas manifestações de uma mesma doença inflamatória que acomete as vias aéreas, por suas similaridades epidemiológicas, anatômicas e terapêuticas. Esse conceito das “vias aéreas unidas” influencia a tendência atual ao tratamento, pois se sabe que o controle adequado da rinite pode reduzir a inflamação através das vias aéreas inferiores e portanto contribuir para o controle da asma ⁴⁸. Estudos evidenciam um grande impacto do tratamento da rinite sobre os sintomas de asma nos pacientes que apresentam ambas as doenças. Segundo esses relatos, quando realizado tratamento adequado da RA observa-se redução do número de visitas aos departamentos de emergência por crises de asma, atenuação das exacerbações de hiperresponsividade brônquica em pacientes asmáticos durante a estação polínica e diminuição do grau de hiperresponsividade brônquica de pacientes alérgicos no decorrer da estação polínica ¹⁵⁴⁻¹⁵⁶.

A presença de sintomas de rinite em 46,6% dos alunos que haviam apresentado sibilos no último ano foi menor que a descrita por outros autores, de 80 a 90%, mas similar ao observado em outras capitais do Brasil na mesma faixa etária, inclusive na região centro-sul de São Paulo, onde essa associação ocorreu em 47,2% dos escolares que haviam respondido “sim” à questão número dois do questionário de asma ^{78,91}. Outro dado observado neste estudo que contrasta com o descrito na literatura vigente consiste num número maior de escolares que apresentaram sibilos no último ano sem apresentarem sintomas nasais do que aqueles que relatavam a concomitância de tais

sintomas. De fato, estudos descrevem a prevalência da asma como 3,4 vezes maior entre pacientes com sintomas de rinite^{59, 61, 157}.

Uma hipótese que pode ser levantada nesse aspecto é que talvez alguns dos alunos que nesse estudo foram identificados pela presença de sintomas nasais e de eczema ainda possam vir a apresentar sibilos no decorrer de suas vidas. Alguns autores sugerem forte associação entre história pessoal de rinite ou de eczema com início tardio de asma persistente. Rusconi et al.¹⁵⁸ avaliaram 16.333 crianças da faixa etária de 6 a 7 anos e observaram que, nas 918 crianças que iniciaram quadro de sibilância tardiamente, a presença de rinite e eczema foi detectada como fator de risco, bem como asma materna. Entre outras conclusões, posicionaram o início tardio dos sintomas de asma como mais relacionado à presença de atopia. Toren et al.¹⁵⁹, por sua vez, observaram, num estudo retrospectivo com 15.813 adultos de 21 a 51 anos, que os pacientes que apresentaram início dos sintomas de asma na fase adulta relatavam maior associação com tabagismo e rinite não-infecciosa, de natureza alérgica ou não. O início tardio dos sintomas de asma pode ser explicado pelo desenvolvimento de hiperresponsividade brônquica inespecífica por esses indivíduos, pois se sabe que pacientes com asma e rinite têm maior hiperresponsividade brônquica a metacolina quando comparados com pacientes que só apresentam asma⁸⁰.

No presente estudo, os sintomas de eczema no último ano ocorreram em 19,5% dos escolares que apresentaram sibilos e em 21,9% dos que apresentaram sintomas de rinite no último ano. Por outro lado, 47,5% das

crianças que apresentaram sintomas de eczema no último ano referiam sibilos e 49,4% das crianças que apresentavam sintomas de eczema no último ano também referiam sintomas nasais nesse mesmo período. Tal dado remete ao conceito da marcha atópica, onde as crianças caracteristicamente seguem uma sequência típica de progressão dos sinais clínicos de atopia. Geralmente os sinais clínicos de eczema precedem o desenvolvimento de asma e rinite, sugerindo que o eczema seja um “ponto de início” para as doenças alérgicas subsequentes ^{65,69}. A presença de asma, RA e EA podem estar associados a fatores ambientais e hereditários. Rhodes et al. ¹⁶⁰ avaliaram 100 lactentes de famílias atópicas durante 22 anos no Reino Unido. A prevalência de eczema chegou a 20% nas crianças de até um ano de idade, diminuindo progressivamente até a taxa de 5% ao final do estudo. Por outro lado, a prevalência de rinite alérgica aumentou lentamente de 3% até 15%. A prevalência de sintomas de sibilos, que no primeiro ano de vida era de 5%, aumentou até 40% aos 22 anos de idade. Um outro estudo longitudinal observou 94 crianças com eczema por um período de oito anos, constatando melhora do eczema em 84 de 92 crianças, consistente com o preconizado pela marcha atópica. Além disso, 43% dos pacientes desenvolveram asma e 45% desenvolveram rinite alérgica ao longo do período de observação. Notou-se ainda que a gravidade do eczema esteve diretamente relacionada à maior chance de aparecimento de asma e rinite, pois 70% dos pacientes com eczema grave desenvolveram asma, comparados a 30% daqueles que apresentavam forma leve de eczema e aproximadamente 8% da população sem eczema ¹⁶¹.

Um estudo de coorte realizado no Japão acompanhou 169 crianças que apresentavam eczema, mas não asma, durante quatro anos ¹⁶². Ao final desse período, 45% delas manifestaram sintomas de sibilância e 35% receberam diagnóstico de asma por um alergista pediátrico, índices esses bem altos quando comparados aos 10% de prevalência de asma encontrado na fase I do ISAAC no Japão ⁸³. Observou-se que as crianças que desenvolveram sintomas de asma apresentaram precocemente IgE específica para poeira doméstica e contavam com história familiar de atopia. Em outra publicação, antecedentes de eczema alérgico e conjuntivite foram identificados como fatores de risco para o desenvolvimento de asma ¹⁶³.

Neste estudo, houve associação das três doenças em apenas 3,8% do total de alunos incluídos, o que representa 12,2% da mesma associação no subgrupo de asmáticos. Este dado se mostrou muito semelhante ao observado por Solé et al. ⁶³ na avaliação dos dados coletados em 1999, quando foi observado 12,8% de tal associação entre as crianças que responderam “sim” à questão número dois do módulo asma. Este questionamento é bastante pertinente, tendo em vista a tendência atual em se considerar a inflamação alérgica, caracterizada pelo infiltrado eosinofílico, como uma resposta sistêmica da medula óssea ^{164,165}. A visualização sistêmica das doenças alérgicas direciona o tratamento, bem como as medidas de saúde pública para o melhor controle das mesmas.

Outro estudo bastante interessante neste aspecto é o “Early Treatment of the Atopic Child” (ETAC) ¹⁶⁶. Trata-se de estudo multicêntrico, prospectivo,

duplo-cego, placebo-controlado e randomizado, que avalia o efeito do uso em longo prazo de cetirizina em lactentes com eczema atópico, sua ação sobre a história natural do eczema e evolução quanto a sintomas de sibilância. Observou-se que, no grupo placebo, 50,4% dos lactentes desenvolveu asma numa idade média de 27 meses, dos quais 40% apresentavam história familiar de asma. Focando-se no eczema como precursor ao desenvolvimento dos sintomas de asma, este estudo sugere que uma intervenção precoce poderia evitar as alterações imunopatológicas observadas mesmo antes dos primeiros sintomas de asma ¹⁶⁶⁻¹⁶⁸. No estudo SAM (“Study of Atopic March”), ainda em andamento, será avaliada uma outra possibilidade: a de que o controle eficaz e duradouro dos sintomas de eczema com o uso precoce de pimecrolimus tópico possa também ter o potencial de prevenir a progressão para outras doenças alérgicas ¹⁶⁹.

Enquanto asma e rinite são claramente vistas nos dias atuais como manifestações de uma mesma doença, recentes estudos mostram fatores comuns entre patogênese e bases genéticas da asma e eczema. Em ambas as doenças existem fatores imunológicos em comum, como níveis elevados de IgE sérica, eosinofilia periférica e tecidual, predomínio de citocinas de padrão TH2, disfunção epitelial e desencadeantes alergênicos similares. Além disso, foram identificados genótipos comuns entre asma e eczema nos cromossomas 5q31-33, 11q13 e 13q12-14 ¹⁷⁰.

Os resultados encontrados nos escolares na região oeste de São Paulo mostraram associação entre asma, rinite e eczema, reiterando a hipótese de

que as doenças alérgicas podem ser uma única doença, apresentando fenótipos variados de acordo com a idade e sendo compatível com a evolução da marcha atópica, com possibilidade de introdução precoce de estratégias preventivas.

O desenvolvimento de estudos epidemiológicos através de questionários que propiciam o contato direto do pesquisador com a população a ser avaliada representa não só uma contribuição ao conhecimento científico, mas também uma oportunidade de revisão de conceitos do próprio pesquisador, ampliando seu espírito crítico na aquisição de novos conhecimentos.

Principalmente para um médico de formação clínica, que analisa fundamentalmente fenômenos biológicos centrados no indivíduo, a elaboração e execução de um estudo epidemiológico contribui para o conhecimento da influência do ambiente e das condições sociais sobre as doenças alérgicas. As dificuldades encontradas passam a ser um desafio e, vencê-las, uma satisfação.

Esta foi a trajetória desta dissertação, que hoje finalizada cumpriu seu papel na formação científica de todos que participaram deste estudo.

6. CONCLUSÕES

6. CONCLUSÕES

1. A prevalência de asma, neste estudo, avaliada pela resposta positiva à questão de número dois do projeto ISAAC, foi considerada elevada e superior ao diagnóstico médico de asma na região abordada, o que pode sugerir um subdiagnóstico da doença nos escolares.
2. A prevalência de rinite na região avaliada por este estudo, considerando-se a presença de sintomas nasais no último ano, foi considerada elevada e superior ao diagnóstico médico de rinite, o que pode sugerir subdiagnóstico desta doença na faixa etária abordada.
3. Comparando-se a prevalência de eczema atópico obtida através da questão de número dois proposta pelo ISAAC àquela observada pela avaliação do critério combinado, notou-se valor menor com a utilização deste critério, sugerindo que tal critério tenha maior especificidade para o diagnóstico de eczema em estudos epidemiológicos.

-
4. A associação mais freqüente entre as doenças alérgicas foi observada entre asma e rinite, seguida pela associação entre rinite e eczema e, por fim, entre asma e eczema atópico. A associação entre as três doenças ocorreu em pequeno número de escolares.
 5. Houve predomínio do sexo masculino na maioria das respostas positivas às questões relacionadas à asma e rinite, sendo que para eczema atópico não se constatou diferença entre os sexos.
 6. Quando comparados aos dados obtidos na fase I do ISAAC na região centro-sul de São Paulo, observou-se maior prevalência dos sintomas de asma nos últimos 12 meses, o mesmo sendo observado nas questões que avaliam a gravidade da doença. Em relação à rinite, houve menor prevalência dos sintomas de rinite no último ano e de sua gravidade. Quanto à prevalência de eczema atópico, esta foi muito semelhante àquela observada na região centro-sul, porém, quando corrigidos os valores, inclusive para o critério combinado, os mesmos mostraram-se inferiores.

7. ANEXOS

7. ANEXOS

Anexo A – Carta de oficialização do Registro do centro 072014 com a denominação São Paulo West – Fase III, no ISAAC International Data Centre

Department of Paediatrics

Faculty of Medicine and Health Science
University of Auckland
Private Bag 92 019
Auckland, New Zealand

Level 1, Starship Hospital
Park Road, Grafton
Fax: 64-9-373 7602
Tel.: 64-9-373 7599 Ext. 6451
Email: p.ellwood@auckland.ac.nz
Web: <http://isaac.auckland.ac.nz/>

Monday, 04 february 2002

Dr Antonio Carlos Pastorino
Medical Assistant of Allergy and Immunology Unit
Department of Pediatric _ Child Institute
University of São Paulo
Rua Dona Luiza Tolle
519 apto CEP 02406-000
São Paulo BRAZIL

Dear Dr Pastorino,

Re:ISAAC Phase Three São Paulo West (072014) Registration for 6/7 & 13/14 year age groups

Thank you for sending the Registration Document for your Phase Three ISAAC centre to the ISAAC International Data Centre (IIDC). The information has been entered into the data base of Registered Centres and we enclose for you a Phase Three Centre Report for you to complete as your study progresses. The centre report has now been revised to try and make this an easier document to complete, especially for those centres that undertook Phase One. It is comprehensive and will assist us to accurately document each centres methodology.

The Centre Report has been designed so that a standardised account of the ISAAC Phase Three study for for each centre is maintained for future international comparisons of the data. This Report when completed, should be submitted to the IIDC at the same time as you submit your data. The IIDC will then undertake some data and methodology checks and will communicate with you throughout this process.

To assist you in completing this Centre Report, we have written some instructions on completing this document. I have enclosed a copy of the page for your convenience as the instructions that can be found on page 64 of the ISAAC Phase Three Manual have now been revised.

We look forward to receiving your data and your Centre Report on completion of your study. Please do not hesitate to contact me if there is anything that I can assist you with.

Best wishes

Philippa Ellwood ISAAC Research Manager

Anexo B – Questionário Escrito (QE) do estudo ISAAC aplicado aos 3312 alunos de 6 -7 anos incluídos no estudo – página 1

**ESTUDO DE DOENÇAS RESPIRATORIAS
(6 a 7 anos)**

Nesta folha estão questões a serem respondidas sobre seu(sua) filho(a). Nesta pesquisa sobre doenças respiratórias, preencha os dados de nome, escola e data de nascimento da criança. Escreva suas respostas nos espaços reservados. Todas as outras perguntas pedem que você marque sua resposta nos parênteses. Se você cometer um erro, circule os parênteses e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção, a menos que seja instituído para o contrário.

Escola: _____

Data de hoje: ____/____/____

Nome da criança: _____

Idade da criança: _____ Data de nascimento: ____/____/____

Sua criança é: () Menino () Menina

QUESTIONÁRIO 1

MÓDULO 1

- 1) Alguma vez no passado, seu(sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?
() Sim () Não
- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, seu(sua) filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?
() Sim () Não
- 3) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu(sua) filho(a) teve ?
nenhuma crise ()
1 a 3 crises ()
4 a 12 crises ()
mais de 12 crises ()
- 4) Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência seu(sua) filho(a) teve sono perturbado por chiado no peito?
Nunca acordou com chiado ()
Menos de 1 noite por semana ()
Uma ou mais noites por semana ()
- 5) Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que seu (sua) filho(a) conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?
() Sim () Não
- 6) Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve asma?
() Sim () Não
- 7) Nos últimos 12 (doze) meses, teve chiado no peito após exercícios físicos?
() Sim () Não
- 8) Nos últimos 12 (doze) meses, seu(sua) filho(a) teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?
() Sim () Não

**Anexo B - Questionário Escrito (QE) do estudo ISAAC aplicado aos
3312 alunos de 6 - 7 anos incluídos no estudo – página 2**

QUESTIONÁRIO 2 (6 a 7 anos)

MÓDULO 2

- 1) Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve problema com espirros ou coriza (corrimento nasal), quando não estava resfriado ou gripado?
() Sim () Não
Se a resposta foi não, passe para a questão 6.
- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, seu(sua) filho(a) teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?
() 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 dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isso ocorreu)

() Janeiro	() Maio	() Setembro
() Fevereiro	() Junho	() Outubro
() Março	() Julho	() Novembro
() Abril	() Agosto	() Dezembro
- 5) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?
 Nada ()
 Um pouco ()
 Moderado ()
 Muito ()
- 6) Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve rinite?
() Sim () Não

QUESTIONÁRIO 3 (6 a 7 anos)

MÓDULO 3

- 1) Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?
() Sim () Não
Se a resposta for não, passe para a questão 7.
- 2) Nos últimos 12 (doze) meses, seu(sua) filho(a) teve essas manchas na pele (eczema)?
() Sim () Não
Se a resposta for não, passe para a questão 7.
- 3) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?
() Sim () Não
- 4) Com que idade essas manchas na pele (eczema) aparecem pela primeira vez?
 Menos de 2 anos ()
 Entre 2 e 4 anos ()
 5 anos ou mais ()
- 5) Alguma vez estas manchas com coceira (eczema) desaparecem completamente nos últimos 12 meses/
() Sim () Não
- 6) Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, seu(sua) filho(a) ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?
 Nunca nos últimos 12 meses ()
 Menos de 1 noite por semana ()
 Uma ou mais noites por semana ()
- 7) Alguma vez na vida seu(sua) filho(a) teve eczema?
() Sim () Não

Anexo C - Mapa da cidade de São Paulo com sua distribuição de acordo com os núcleos de ação educativa (NAE) – Secretaria de Educação. Na ampliação a localização da NAE 12 – Bairros da Região Oeste, distribuição das escolas municipais de ensino fundamental (EMEFs), escolas municipais de ensino infantil (EMEIs) e a localização das favelas em cada bairro.

Anexo D – Escolas pertencentes a NAE-12 que não participaram do estudo ISAAC

EMEI	EMEF
1. Monte Castelo (B)	1. Gen. Alcides Gonçalves Etchegoyen (RT)
2. Profº Antonio Branco Lefevre (J)	2. Tte. Alípio Andrada Serpa (RT)
3. Pedroso de Moraes (P)	3. Dep. César Arruda Castanho (RT)
4. Aluisio de Almeida (RT)	4. Profª Eda Terezinha Chica Medeiros (RT)
5. Profº Camillo Sacar (RT)	5. Educandário Dom Duarte (RT)
6. Profª Carolina Ribeiro ((RT)	6. Profª Ileusa Caetano da Silva (RT)
7. Cte. Moreno (RT)	7. Sen. Alvaro Silva Braga (RP)
8. Carolina Maria de Jesus (RP)	8. Profº Alípio Correa Neto (VS)
9. Profº Antonio Carlos Pacheco e Silva (VS)	

B – Butantã IB – Itaim Bibi J – Jaguaré M- Morumbi P – Pinheiros
 RT – Raposo Tavares RP – Rio Pequeno VS – Vila Sônia

Anexo E – Carta aos diretores das escolas pertencentes a NAE-12 participantes do estudo ISAAC.

Ilmo(a). Sr(a). Diretor(a)

Prezado(a) Diretor(a):

Venho, por meio desta, me apresentar - Dr. Antonio Carlos Pastorino, e Dra. Renata Gontijo Lima de Souza, médicos do Instituto da Criança - Unidade de Alergia e Imunologia do Depto. de Pediatria do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

Estamos realizando, em nosso Serviço, um estudo que faz parte de um projeto internacional, para avaliar a incidência das doenças alérgicas (asma, rinite e dermatite alérgica), em população de escolares do Estado de São Paulo. Serão utilizados questionários de avaliação respondidos pelos próprios alunos de 13 a 14 anos ou pelos familiares dos alunos entre 6 a 7 anos.

Este estudo dá prosseguimento a uma avaliação inicial, executada há 5 anos, que demonstrou aumento significativo da incidência e prevalência dessas doenças, em nosso Estado e País.

Acreditamos que, desta maneira, poderemos conhecer melhor o perfil de nossas crianças alérgicas para, com isso, tentarmos instituir medidas preventivas e terapêuticas mais efetivas frente a doenças tão importantes.

Sua colaboração na realização desse estudo é fundamental.

Atenciosamente,

Dr Antonio Carlos Pastorino

Dra. Renata Gontijo Lima de Souza

Departamento de Pediatria
Instituto da Criança – Hospital das Clínicas
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

Anexo F – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Forma simplificada) - TCLE

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezados pais ou responsáveis,

Estamos realizando um estudo para pesquisar a presença de doenças alérgicas entre escolares da regional do Butantã, cidade de São Paulo. Será pedido para os alunos de 6 a 7 anos levarem um questionário escrito sobre essas doenças para ser preenchido pelos senhores e devolvido na escola. A participação do aluno é voluntária, mas precisamos de seu consentimento prévio por escrito. Informo também que será mantido sigilo sobre os dados de identificação fornecidos pelo aluno, sendo divulgados apenas os dados relacionados à pesquisa. Você receberá uma cópia deste documento assinado e datado.

Após ter lido este consentimento livre e esclarecido, eu

Nome do pai/mãe/responsável (em letra de forma)

declaro que entendi todas informações fornecidas sobre a participação de meu filho/filha

_____ na pesquisa.

Nome do aluno/aluna (em letra de forma)

Autorizo a divulgação dos dados das informações obtidos pela pesquisa de meu filho/filha para fins científicos

São Paulo, de de 2002

Dra Renata Gontijo Lima de Souza
Médica da Unidade de Alergia e Imunologia Pediátrica do ICr
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Responsável

Anexo G – Carta de orientação aos pais dos alunos que apresentaram respostas sugestivas de doenças alérgicas no estudo ISAAC, com os endereços dos serviços médicos mais próximos para atendimento especializado.

Sr Pais ou Responsáveis pelo aluno:

Responsável

Estamos agradecendo sua participação na Pesquisa sobre Doenças Respiratórias Alérgicas do **Instituto da Criança - ICr** do Hospital das Clínicas de São Paulo e estamos encaminhando esta carta para alertá-lo de que os resultados das respostas de seu filho mostraram que ele tem grandes chances de ser alérgico.

Desta forma, achamos conveniente que você procure atendimento por médico especialista em Alergia ou Pneumologia. Alguns locais onde existe atendimento destas especialidades seguem abaixo:

1. Posto de Pinheiros (vinculado ao ICr) – fone 3031.8407 / 3812.2268 / 3813.7462
2. PAM Centro; PAM Consolação; PAM Maria Zélia; PAM Várzea do Carmo
marcação de consultas pelo telefone 0800 – 556331
3. Hospital Infantil Menino Jesus (Bela Vista) – fone 3253.2311 / 3253.5200
4. Hospital Infantil Darcy Vargas (Morumbi) – fone 3723.3700 / 3723.3760 / 3723. 3755

Projeto ISAAC – regional oeste São Paulo

Anexo H – Carta de aprovação na Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

HOSPITAL DAS CLÍNICAS

D A

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

CAIXA POSTAL, 3671

SÃO PAULO – BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 08.05.02, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **242/02**, intitulado: "Estudo da prevalência das doenças alérgicas, da sensibilização a aeroalérgenos e da exposição a fatores ambientais em escolares com e sem asma", do Departamento de PEDIATRIA, bem como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Pesquisador(a) Responsável: **DR. ANTONIO CARLOS PASTORINO**

CAPPesq, 08 de maio de 2002.

PROF. DR. JORGE KALIL FILHO

Presidente da Comissão Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c").

Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO:CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:
- “ESTUDO DA PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS, DA SENSIBILIZAÇÃO A AEROALÉRGENOS E DA EXPOSIÇÃO A FATORES AMBIENTAIS EM ESCOLARES COM OU SEM ASMA”.**

PESQUISADOR: ANTONIO CARLOS PASTORINO

CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO CONSELHO REGIONAL Nº 41.829

UNIDADE DO HCFMUSP: UNIDADE DE ALERGIA E IMUNOLOGIA - DEPTO. PEDIATRIA

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO

RISCO MÍNIMO **X**

RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO

RISCO MAIOR

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 (DOIS) ANOS.

Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. **justificativa e os objetivos da pesquisa:** as doenças alérgicas são muito frequentes entre as crianças e vem aumentando em todo o mundo. No Brasil cerca de 10 a 20% da população tem algum tipo de alergia. Vamos realizar um estudo em nosso meio usando questionários que já vem sendo usado em vários países, para conhecermos o número de escolares de 6 a 7 anos e de 13 a 14anos que podem ter alguma doença alérgica. Além disso, um grupo de crianças de 13 a 14anos poderá ser escolhido para realizar testes de alergia na pele para se conhecer o tipo de alérgeno responsável pelos seus sintomas.
 2. **procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:** Estaremos realizando este estudo nas escolas da rede pública de São Paulo, na área da regional do Butantã. Os escolares de 13 a 14 anos serão incluídos neste estudo em número de 3000 onde serão aplicados dois questionários: O primeiro será entregue em sala de aula e recolhido após preenchimento por parte dos alunos, que corresponde a um questionários contendo 8 questões referentes a asma, 6 referentes a rinite e 6 referentes a alergias na pele. Numa segunda etapa do estudo seu filho(a) poderá ser escolhido(a) para preencher um segundo questionário contendo 33 questões sobre as condições de vida, de saúde e do ambiente no primeiro ano **de vida** e atuais. Este questionário será preenchido pelos familiares junto com o pesquisador nos 500 alunos escolhidos e, nesta mesma ocasião, esse grupo de alunos realizará teste alérgico de pele. Para o grupo de 6 a 7 anos (3000 alunos) apenas o primeiro questionário será entregue em sala de aula e deverá ser preenchido pelos familiares e recolhido em outra oportunidade pelos pesquisadores.
 3. **desconfortos e riscos esperados:** Somente os alunos de 13 a 14anos e seus familiares ou responsáveis que concordarem em realizar a segunda parte do estudo irão realizar teste alérgico de pele e preencher o segundo questionário. O teste alérgico de pele é um exame simples e realizado na superfície da pele, onde são colocadas algumas gotas que têm as substâncias que o indivíduo pode ser alérgico. O teste será realizado por médicos com experiência em realizar esse tipo de exame e com suas possíveis complicações, que em geral podem ser discreta dor e coceira local. Alguns indivíduos muito alérgicos podem ter vermelhidão no lugar ou em outras partes do corpo, com falta de ar e mal-estar. O teste vai ser feito sempre na pele do braço contrário ao usado para escrita do aluno e seu tempo de duração é de 20 minutos. Serão usadas lancetas descartáveis, esterilizadas e separadas para cada aluno e que tem a função de introduzir na pele as substâncias presentes nas gotas, não devendo provocar sangramento no lugar por terem um tamanho de 1 milímetro. Durante todo o teste alérgico de pele o médico responsável estará esclarecendo as dúvidas sobre o exame e está pronto para tratar as possíveis complicações.
 4. **benefícios que poderão ser obtidos:** Os alunos que participarem do estudo deverão ser informados sobre a possibilidade de serem alérgicos e o grupo que realizar testes alérgicos de pele deverá receber este resultado e quando preciso, será orientado a procurar serviços médicos para sua avaliação mais completa. Os casos considerados de maior risco para alergia deverão ser encaminhados ao Instituto da Criança para sua avaliação e seguimento.
 5. **procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.**
-

Anexo I – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido - TCLE**IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:**

1. **acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.**

Os pesquisadores envolvidos estarão a qualquer tempo à disposição dos pacientes e responsáveis para esclarecimentos de dúvidas sobre os procedimentos e objetivos da pesquisa.

2. **liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.**

Os familiares de alunos que não consentirem em participar do estudo não preencherão os questionários enviados e no caso de aceitarem participar do estudo, poderão a qualquer tempo desistir de continuar no estudo, sem prejuízo à sua assistência.

3. **salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.**

Os dados obtidos pelos questionários serão utilizados apenas pelos participantes do estudo, não sendo permitido o acesso a outros indivíduos.

4. **disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.**

Os pacientes com problemas alérgicos considerados graves e sem possibilidade de acesso a serviços de saúde serão encaminhados ao ambulatório de Alergia e Imunologia de nossa Unidade, no Instituto da Criança, onde deverão ser avaliados clinicamente.

5. **viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.**

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr. Antonio Carlos Pastorino - fone 3069.8585 BIP 3444.4545 código: 108.0967

Dra. Rejane Rimazza Dalberto - fone 3069.8585

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2.....

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador

Anexo J – Distribuição das respostas às questões de N° 2 dos módulos de Asma, Rinite e Eczema e suas associações em 3.312 escolares de 6 a 7 anos na região oeste da cidade de São Paulo

ASMA	RINITE	ECZEMA	TOTAL	%
NÃO	NÃO	NÃO	1.662	50,2
NÃO	SIM	NÃO	394	11,9
SIM	SIM	NÃO	357	10,8
SIM	NÃO	NÃO	474	14,3
NÃO	NÃO	SIM	141	4,2
NÃO	SIM	SIM	82	2,5
SIM	SIM	SIM	125	3,8
SIM	NÃO	SIM	77	2,3
TOTAL			3.312	100,0

8. REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

1. Magnus P, Jaakkola JJ. Secular trend in the occurrence of asthma among children and young adults: critical appraisal of repeated cross sectional surveys. *BMJ*. 1997;314:1795-9.
2. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, Mellis CM, Leeder SR, Woolcock AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ*. 1994;308:1591-6.
3. Aberg N, Hesselman B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:815-9.
4. Von Mutius E, Fritzch C, Weiland SK, Roll G, Magnussen H. Prevalence of asthma and allergic disorders among children in united Germany: a descriptive comparison. *BMJ*. 1992;305:1395-9.
5. Samet JM. A historical and epidemiologic perspective on respiratory symptoms questionnaires. *Am J Epidemiol*. 1978;108:435-46.
6. Lebowitz MD, Burrows B. Comparison of questionnaires: the BMRC and NHLI respiratory questionnaires and the new self-completion questionnaire. *Am Rev Resp Dis*. 1971;113:627-55.
7. Ferris BG. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis*. 1978;188:1-79.

8. Burney PGL, Laitinen LA, Perdrizet S, Huckauf H, Tattersfield AE, Chinn Poisson N, Heeren A, Britton JR, Jones T. Validity and repeatability of the IUATLD (1984). Bronchial Symptoms Questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J*. 1989;2:940-5.
9. Gerber M, Brignoli R, Canevascini M, Wüthrich B. Epidemiological survey in hay fever patients. *Allergy*. 1995;50:161-3.
10. Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J*. 1987;294:279-83.
11. Butland BK, Strachan DP, Lewis S, Bynner J, Butler N, Britton J. Investigation into the increase in hay fever and eczema at age 16 observed between the 1958 and 1970 British birth cohorts. *Br Med J*. 1997;315:717-21.
12. Shaw RA, Crane J, Pearce N, Burgess CD, Bremner P, Woodman K, Beasley R. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence. *Clin Exp Allergy*. 1992;22:562-9.
13. Toren K, Brisman J, Jarvholm B. Asthma and asthma-like symptoms in adults assessed by questionnaires. A literature review. *Chest*. 1993;104:600-8.
14. Mitchell C, Miles J. Lower respiratory tract symptoms in Queensland schoolchildren. The questionnaire: its reliability and validity. *Aust N Z J Med*. 1983;13:264-9.
15. Burney PGJ, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J*. 1994;7:954-60.

16. International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC Phase One Manual. *Auckland (NZ)/ Münster (FRG)*. October 1992. 47p.
17. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell AA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995; 8:483-91.
18. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NIH Publication n° 02-3659. January 1995. Updated 2004.
19. Varner AE. The increase in allergic respiratory diseases: survival of the fittest? *Chest*. 2002;121:1308-16.
20. Martinez FD, Heims PJ. Types of Asthma and wheezing. *Eur Respir J*. 1998;27:S3-S8.
21. Clough JB, Williams JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow, and bronchial responsiveness in 7- and 8- years-old-children with cough and wheeze. A 12-month longitudinal study. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143:755-60.
22. Arruda LK, Sole D, Baena-Cagnani CE, Naspitz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5:153-9.
23. Becker AB. Is Primary Prevention of Asthma Possible? *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:63-72.

-
24. Bener A, Janahi IA, Sabbah A. Genetics and environmental risk factors associated with asthma in schoolchildren. *Allerg Immunol* 2005;37:163-8.
 25. Peat JK, Woolcock AJ. Sensitivity to common allergens: relation to respiratory symptoms and bronchial hyper-responsiveness in children from three different climatic areas of Australia. *Clin Exp Allergy*. 1991; 21:573-81.
 26. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
 27. McGeady SJ. Immunocompetence and Allergy. *Pediatrics*. 2004;113:1107-13.
 28. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining Childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy*. 2005;60:1280-6.
 29. Kjellman NM, Nilsson L. From food allergy and atopic dermatitis to respiratory allergy. *Pediatr Allergy Immunol*. 1998;11(11 suppl):13-7.
 30. Bergmann RL, Edenharter G, Bergmann KE, Forster J, Bauer CP, Wahn V, et al. Atopic dermatitis in early infancy predicts allergic airway disease at 5 years. *Clin Exp. Allergy* .1998;28:965-70.
 31. Gerritsen J, Koeter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K. Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1325-30.

32. Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1998;138:26-30.
33. Martin AJ, Landau LI, Phelan PD. Asthma from childhood at age 21: the patient and his disease. *BMJ.* 1982;284:380-2.
34. Weiss KB, Sullivan SD. The health economics of asthma and rhinitis. Assessing the economic impact. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:3-8.
35. Birnbaun HG, Berger WE, Greenberg PE, Holland M, Auerbach R, Atkins KM, Wanke LA. Direct and indirect costs of asthma to an employer. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:264-70.
36. Masoli M, Fabian D, Holts S, Beasley R. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. *Allergy.* 2004;59:469-78.
37. Lodha R, Puranik M, Kattal N, Kabra SK. Social and economic impact of childhood asthma. *Indian Pediatr.* 2003;40:874-9.
38. Robertson CF, Heycock E, Bishop J, Nolan T, Olinsky A, Phelan PD. Prevalence of asthma in Melbourne schoolchildren: changes over 26 years. *BMJ.* 1991;302:1116-8.
39. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ.* 1990;300:1306-10.

40. Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, Jeffs D, Standring P, Steriu A, Goulding R. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12–14 year olds in the British Isles, 1995–2002: questionnaire survey. *BMJ*. 2004;328:1052-3.
41. Ronchetti R, Villa MP, Barreto M, Rota R, Pagani J, Martella S, Falasca C, Paggi B, Guglielmi F, Ciofetta G. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. *Eur Respir J*. 2001;17:881-6.
42. Zollner IK, Weiland SK, Piechotowski I, Gabrio T, von Mutius E, Link B, Pfaff G, Kouros B, Wuthe J. No increase in the prevalence of asthma, allergies, and atopic sensitisation among children in Germany: 1992–2001. *Thorax*. 2005;60:545-8.
43. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, Ashizawa A, Nixon LL, Johnson CA, Ball LB, Jack E, Kang DS. Surveillance for asthma-United States, 1960-1995. *MMWR CDC Surveill Summ*. 1998;47:1-27.
44. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Moorman JE, Gwynn C, Redd SC. Surveillance for asthma-United States, 1980-1999. *MMWR Surveill Summ*. 2002;51:1-13.
45. Senthilselvan A. Prevalence of Physician-Diagnosed Asthma in Saskatchewan, 1981 to 1990. *Chest*. 1998;114:388-92.
46. Carrasco E. Epidemiologic aspects of asthma in Latin America. *Chest*. 1987;91(6 Suppl.):S93-S97.

-
47. Carandina L. *Prevalência de sintomas sugestivos de doenças respiratórias crônicas inespecíficas na população urbana de Botucatu, São Paulo* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Saúde Pública, Universidade de São Paulo; 1986.
 48. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. J. Aria Workshop Group World Health Organization. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *Allergy Clin Immunol*. 2001;108:5147-334.
 49. International Consensus Report on Diagnosis and Management of Rhinitis. International Rhinitis Management Working Group. *Allergy*. 1994;49:1-34.
 50. D'Amato G, Spieksma FT, Liccardi G, Jarger S, Russo M, Kontou-Fili K, Nikkels H, Wuthrich B, Bonini S. Pollen-related allergy in Europe. *Allergy*. 1998;53:567-78.
 51. Ricca V, Landi M, Ferrero P, Bairo A, Tazzer C, Canonica GW, Ciprandi G. Minimal persistent inflammation is also present in patients with seasonal allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:54-7.
 52. Sibbald B, Rink E. Epidemiology of seasonal and perennial rhinitis: clinical presentation and medical history. *Thorax*. 1991;46:895-901.
 53. Emanuel MB. Hay fever, a post industrial revolution epidemic: a history of its growth during the 19th century. *Clin Allergy*. 1988;18:295-304.
 54. Wuthrich B. Epidemiology of the allergic diseases: are they really on the increase? *Int Arch Allergy Appl Immunol*. 1989;90:3-10.

-
55. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ*. 1992; 304:873-5.
 56. Fleming DM, Crombie DL. Prevalence of asthma and hay fever in England and Wales. *Br Med J*. 1987;294:279-83.
 57. Aberg N, Hesselmar B, Aberg B, Eriksson B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991. *Clin Exp Allergy*. 1995;25:815-9.
 58. Rimpela AH, Savonius B, Rimpela MK, Haahtela T. Asthma and allergic rhinitis among finnish adolescents in 1977-1991. *Scand J Soc Med*. 1995;23:60-5.
 59. Leynaert B, Neukirch F, Demoly F, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:S201-5.
 60. Bousquet J, Vignola AM, Demoly P. Links between rhinitis and asthma. *Allergy*. 2003;58:691-706.
 61. 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.
 62. Bousquet J, Annesi-Maesano I, Carat F, Légers D, Rugina M, Pribil C, El Hasnaoui A, Chanal I. Characteristics of intermittent and persistent allergic rhinitis: DREAMS study group. *Clin Exp Allergy*. 2005; 35:728-32.

-
63. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:121-5.
 64. Fivenson D, Arnold RJ, Kaniecki DJ, Cohen JL, French F, Finlay AY. The effect of atopic dermatitis on total burden of illness and quality of life on adults and children in a large managed care organization. *J Manag Care Pharm*. 2002;8:333-42.
 65. Spergel JM, Paller AS. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;112:S118-27.
 66. Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1980;92:44-7.
 67. Rajka G, Langeland T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol*. 1989;144:13-4.
 68. Kunz B, Orange AP, Labreze L, Stalder JF, Ring J, Taieb A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology*. 1997;195:10-9.
 69. Leung DY. Atopic dermatitis: New insights and opportunities for therapeutic intervention. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:860-70.
 70. Quirós AB, Castella JMD, Vilanova MB, Llobet NV. Factores de riesgo y prevalencia familiar de la dermatitis atópica en España (estudio ELIHO). *An Pediatr*. 2005;63:480-8.

-
71. Roll A, Cozzio A, Fischer B, Schmid-Grendelmeier P. Microbial colonization and atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4:373-8.
 72. Williams HC. Is the prevalence of atopic dermatitis increasing? *Clin Exp Dermatol*. 1992;17:385-91.
 73. Taylor B, Wadsworth J, Wadsworth M, Peckham C. Changes in the reported prevalence of childhood eczema since the 1939-45 war. *Lancet*. 1984;2:1255-7.
 74. Graham-Brown, RAC. Atopic dermatitis: predictions, expectations and outcomes. *J Am Acad Dermatol*. 2001;45S61-3.
 75. Williams HC, Strachan DP. The natural history of childhood eczema: observations from the British 1958 birth cohort study. *Br J Dermatol*. 1998;139:834-9.
 76. Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, Bauman A, Young L, Gluyas P, Ruffin D, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J*. 1993;6:1455-61.
 77. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1998;8:376-82.

78. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:95-101.
79. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the Written Questionnaire (eczema component) and prevalence of Atopic Eczema among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2002;12:34-41.
80. Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK, Sole D. Prevalência de asma e de sintomas relacionados entre escolares de São Paulo, Brasil: 1996 a 1999 – Estudo da reatividade brônquica entre adolescentes asmáticos e não asmáticos – “International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)”. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 2001;24:77-89.
81. Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, Keil U, Anderson HR, Burney P, on behalf of the ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J.* 2000;16:420-6.
82. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J.* 1998;12:315-35.

83. 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. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
84. Strachan D, Sibbald B, Weinland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Bjorksten B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallow J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Robertson C, Shah J, Stewar A, von Mutius E, Williams H. Worldwide variations in 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.
85. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, Asher I, Beasley R, Bjorksten B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E, Weiland SK. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Allergy Clin Immunol*. 1999;103:125-38.
86. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N, ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med*. 2004;61:609-15.

87. 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.
88. Wieringa MH, Weyler JJ, Van Bever HP, Nelen VJ, Vermeire PA. Gender differences in respiratory, nasal and skin symptoms: 6-7 versus 13-14-year-old children. *Acta Paediatr*. 1999;88:147-9.
89. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M on behalf of the Latin American ISAAC Collaborators Group. Prevalence of Asthma Symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:439-44.
90. Tatto Cano MI, Sanin Aguirre LH, González V, Ruiz Velasco S, Romieu I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, México. *Salud pública Méx*. 1997;39:407-506.
91. Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, Brito M, Rosário NA, Stein RT, Mallol J. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among brazilian schoolchildren. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2001;11:123-8.
92. Solé D, Camelo-Nunes IC, Vana AT, Yamada E, Werneck F, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, Brito M, Rosário NA, Stein RT, Naspitz CK. Prevalence of rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2004;32:7-12.

-
93. Ferrari FP, Rosário, NA, Ribas LFO, Callefe LG. Prevalência de asma em escolares de Curitiba – projeto ISAAC. *J Pediatr.* 1998;74:299-305.
 94. Papageorgiou N, Stammerer M, Avarlis P, Tsipra S, Vounatsi M, Reppas C, Trakopoulos G. Responses rates influence the estimation of prevalence and asthma-like symptoms. *Eur Respir J.* 1995;8:53S.
 95. Sologuren MJJ, Silveira HL, Calil Jr JA. Associação entre asma, rinite e eczema, utilizando-se o protocolo ISAAC. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 2000;23:111-7.
 96. Amorim AJ, Daneluzzi JC. Prevalence of asthma in school-age children. *J Pediatr.* 2001;77:197-202.
 97. Rios JL, Boechat JL, Sant'anna CC, Franca AT. Atmospheric pollution and the prevalence of asthma: study among schoolchildren of 2 areas in Rio de Janeiro, Brazil. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2004;92:629-34.
 98. International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC Phase Two Manual. *Auckland (NZ)/ Münster (FRG)*, 1992. 47p. Disponível em: <http://isaac.auckland.ac.nz/Phasetwo/Phs2Frame.html>.
 99. Alvarez GML, Torres AM, Garrido JB, Suarez-Varela MM, Hernandez GG, Montaner AE; Grupo ISAAC Espanol fase II. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase II: Methodology and results of the participation rate in Spain. *An Esp Pediatr.* 2001;55:400-5.

-
100. Burr ML, Emberlin JC, Treu R, Cheng S, Pearce NE, and the ISAAC Phase One Study Group. Pollen counts in relation to the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy*. 2003;33:1675-80.
101. Braun-Fahrländer C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, Vuille JC, Wuthrich B. Prevalence of hayfever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. *Clin Exp Allergy*. 1999;29:28-34.
102. von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Böhm O, von Kries R. Reduced risk of hayfever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:187-93.
103. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuber M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:194-200.
104. Zutavern A, Hirsch T, Leupold W, Weiland S, Keil U, von Mutius E. Atopic dermatitis, extrinsic atopic dermatitis and the hygiene hypothesis: results from a cross-sectional study. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:1301-8.
105. Meerwaldt R, Odink RJ, Landaeta R, Aarts F, Brunekreef B, Gerritsen J, Van Aalderen WMC, Hoekstra MO. A lower prevalence of atopy symptoms in children with type 1 diabetes mellitus. *Clin Exp Allergy*. 2002;32:254-5.
106. Allanore Y, Hilliquin P, Coste J, Renoux M, Menkes CJ. Decreased prevalence of atopy in rheumatoid arthritis. *Lancet*. 1998;351:497.

107. Oro AS, Guarino TJ, Driver R, Steinman L, Umetsu D. Regulation of disease susceptibility: decreased prevalence of IgE-mediated allergic disease in patients with multiple sclerosis. *J Allergy Clin Immunol*. 1996;97:1402-8.
108. Wandalsen GF. *Prevalência e fatores de risco para asma e doenças alérgicas em escolares da região centro-sul do município de São Paulo*. [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo, Escola Paulista de Medicina; 2003.
109. Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Nasipitz CK, Solé D. Prevalence of atopic eczema and associated symptoms in schoolchildren. *J Pediatr*. 2004;80:60-4.
110. Writing Group: P Ellwood, MI Asher, R Beasley, TO Clayton, AW Stewart on behalf of the ISAAC Steering Committee and the ISAAC Phase Three Study Group. ISAAC International Data Centre. *Auckland, New Zealand*; 2000. Disponível em: <http://isaac.auckland.ac.nz/Phasethr/Phs3Frame.html>
111. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:10-6.
112. Maziak W, Behrens T, Brasky TM, Duhme H, Rzehak P, Weiland SK et al. Are asthma and allergies in children and adolescents increasing? Results from ISAAC phase I and phase III surveys in Münster, Germany. *Allergy* 2003;58:572-9.

-
113. García-Marcos L, Blanco Quirós A, García Hernández G, Guillén-Grima F, González Díaz C, Carvajal Ureña I, Arnedo Pena A, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, López-Silvarrey Varela A, Gómez Cabanillas P, Batles Garrido J. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. *Allergy*. 2004;59:1301-7.
114. 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, Battles Garrido J, Miner Kanflanca I, Lopes-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*. 2005;62:229-36.
115. von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*. 2005;60:283-92.
116. Wong GWK, Leung TF, Ko FWS, Lee KKM, Lam P, Hui DSC, Fok TF, Lai CKW. Declining asthma prevalence in Hong Kong chinese schoolchidren. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1550-5.
117. Carter ER, Debley JS, Redding GJ. Changes in asthma prevalence and impact on health and function in Seattle middle-school children: 1995 vs 2003. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2005;94:634-9.
118. Annus T, Riiikjäv MA, Rahu K, Björkstén B. Modest increase in seasonal allergic rhinitis and eczema over 8 years among Estonian schoolchildren. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005;16:315-20.

-
119. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Sarinho E, Sarinho S, de Britto M, Rosário NA, de Freitas Souza LS, Stein R, Fischer GB, Naspitz CK. Ecological correlation among prevalence of asthma symptoms, rhinoconjunctivitis and atopic eczema with notifications of tuberculosis and measles in the Brazilian population. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16:582-6.
120. Riedi CA, Rosario NA, Ribas LF, Backes AS, Kleiniibing GF, Popija M, Reisdorfer S. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but not asthma and atopic eczema in teenagers. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2005;15:183-8.
121. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Hirakata VN, Maldonado M, Colpo E, Solé D. Prevalence and severity of asthma among adolescents and their relationship with the body mass index. *J Pediatr.* 2005;81:305-9.
122. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Anuário estatístico do Brasil. Rio de Janeiro: IBGE; 2000.
123. CETESB, São Paulo: *Relatório de qualidade do ar no Estado de São Paulo*. São Paulo: CETESB; 1996. 78p. (Série Relatórios/CETESB).
124. Tarifa JR, Armani G. Atlas ambiental do Município de São Paulo. *SVMA/PMSP, Secr. de Planejamento – SEMPLA/PMSP*. 2000; 86p.
125. Solé D, Naspitz CK. Epidemiologia da asma: Estudo ISAAC. *Rev Bras Alergia Immunopatol.* 1998;21:38-45.

126. Solé D, Yamada E, Vana AT, Costa-Carvalho BT, Naspitz CK. Prevalence of Asthma and Related Symptoms in School-Age Children in São Paulo, Brazil – International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Asthma*. 1999;36:205-12.
127. Pastorino AC. *Estudo da prevalência de asma e doenças alérgicas, da sensibilização a aeroalérgenos e da exposição a fatores de risco em escolares de 13 – 14 anos na região oeste da cidade de São Paulo*. [tese]. São Paulo:Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2006.
128. Aota A, Ohya Y, Saitoh A, Futamura M, Akashi M, Kojima N, Akiyama K, Takahashi K, Nacagawa T, Kobayashi F, Eboshida A, Nakamura H, Odajima H, Adachi Y, Akasawa A. Nation-wide prevalence of symptoms of asthma and wheezing in all age groups of japanese population sampled by a modified random digit dialing method. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S217.
129. Rautava S, Ruuskanen O, Ouwehand A, Salminen S, Isolauri E. The hygiene hypothesis of atopic disease - an extended version. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;38:378-88.
130. Carter-Pokras OD, Gergen PJ. Reported asthma among Puerto Rican, Mexican-American, and Cuban children, 1982 through 1984. *Am J Public Health*. 1993;83:580-2.
131. Hong SH, Sanders BH, West D. Inappropriate use of inhaled short acting beta-agonists and its association with patient health status. *Curr Med Res Opin*. 2006;22:33-40.

-
132. Diaz-sanches D, Tsein A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhances human in vivo nasal ragweed-specific IgE and skews cytokine production to a T helper cell 2-type pattern. *J Immunol.* 1997;158:2406-13.
133. Boland S, Baeza-Squiban A, Fournier T, Houcine O, Gendron MC, Chevrier M, Jouvenot G, Coste A, Aubier M, Marano FI. Diesel exhaust particles are taken up by human airway epithelial cells in vitro and alter cytokine production. *Am J Physiol.* 1999;276:L604-13.
134. Oyarzun M, et al. Bronchial hyperresponsiveness and air pollution: the baseline of a cohort study in chilean schoolchildren. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147:826.
135. Davies RJ, Rusznak C, Devalia JL. Why is allergy increasing? Environmental factors. *Clin Exp Allergy.* 1998;28:S8-14.
136. Werneck G, Ruiz S, Hart R, White M, Romieu I. Prevalence of asthma and other childhood allergies en Brazilian schoolchildren. *J Asthma.* 1999;36:677-90.
137. Freitas C, Bremner SA, Gouveia N, Pereira LA, Saldiva PH. Hospital admissions and mortality: association with air pollution in Sao Paulo, Brazil, 1993 to 1997. *Rev Saude Publica.* 2004;38:751-7.
138. Miraglia SG, Saldiva PH, Bohm GM. An evaluation of air pollution health impacts and costs in Sao Paulo, Brazil. *Environ Manage.* 2005;35:667-76.

-
139. Neffen H, Fritscher C, Schacht FC, Levy G, Chiarella P, Soriano JB, Mechali D, the AIRLA Survey Group. Asthma control in Latin America: the Asthma Insights and Reality in Latin America (AIRLA) survey. *Rev Panam Salud Publica*. 2005;17:191-7.
140. Redline S, Gold D. Challenges in interpreting gender differences in asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1219-21
141. PausJenssen ES, Cockcroft DW. Sex differences in asthma, atopy, and airway hyperresponsiveness in a university population. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2003;91:34-7.
142. Clough JB. The effect of gender on the prevalence of atopy and asthma. *Clin Exp Allergy*. 1993;23:883-5.
143. Christie M, French D, Smith C. Gender differences in self-reporting of paediatric asthma's impact on school-age quality of life. *Abstract: BPS Special Group in Health Psychology*. 1993.
144. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent atopic disease. *Thorax*. 1992;47:537-42.
145. Chong Neto HJ, Dela Bianca C, Solé D, Rosario N, Mallo J. Can parents reliably identify asthma in infants? *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117:S217.
146. Borges WG, Burns DAR, Felizola MLBM, Oliveira BA, Hamu CJ, Freitas VC. Prevalence of allergic rhinitis among adolescents from Distrito Federal, Brazil: comparison between ISAAC phases I e III. *J Pediatr*. 2006;82:137-43.

-
147. Nascimento-Carvalho CM, Rocha H, Benguigui Y. Effects of socioeconomic status on presentation with acute lower respiratory tract disease in children in Salvador, Northeast Brazil. *Pediatr Pulmonol.* 2002;33:244-8.
148. Chen H, Katz PP, Shiboski S, Blanc PD. Evaluating change in health-related quality of life in adult rhinitis: responsiveness of the Rhinosinusitis Disability Index. *Health Qual Life Outcomes.* 2005;3:68.
149. Shedden A. Impact of nasal congestion on quality of life and work productivity in allergic rhinitis: findings from a large online survey. *Treat Respir Med.* 2005;4:439-46.
150. Beck M, Zelczak G, Lentze MJ. Abnormal fatty acid composition in umbilical cord blood of infants at high risk of atopic disease. *Acta Paediatr.* 2000;89:279-84.
151. 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.
152. Williams HC, Burney PGJ, Pembroke AC, Hay RJ. Validation of the UK diagnostic criteria for atopic dermatitis in a population setting. *Br J Dermatol.* 1996;135:12-7.
153. Wuthrich B. Clinical aspects, epidemiology and prognosis of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1999;83:464-70.

-
154. Fuhlbrigge AL, Adams RJ. The effect of treatment of allergic rhinitis on asthma morbidity, including emergency department visits. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2003;3:29–32.
155. Braunstahl GJ, Hellings PW. Allergic rhinitis and asthma: the link further unraveled. *Curr Opin Pulm Med*. 2003;9:46–51.
156. Gudelj I, Plavec D, Susac A, Cvitanovic S, Tudoric N. Bronchial reactivity in patients with seasonal allergic rhinitis. *Lijec Vjesn*. 2002;124:305–9.
157. Barraza Villarreal A, Sanin Aguirre LH, Tellez Rojo MM, Lacasaña Navarro M, Romieu I. Risk factors for asthma in school children from Ciudad Juarez, Chihuahua. *J Asthma*. 2003;40:413-23.
158. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, Forastiere F, Biggeri A, Ciccone G, Renzoni E. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1617–22.
159. Toren K, Olin AC, Hellgren J, Hermansson BA. Rhinitis increase the risk for adult-onset asthma – a Swedish population-based case-control study (MAP-study). *Respir Méd*. 2002;96:635-41.
160. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk of atopy: twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Méd*. 2002; 165: 176 - 80.

-
161. Gustafsson D, Sjöberg O, Foucard T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis: a prospective follow-up to 7 years of age. *Allergy*. 2000;55:240-5.
162. Ohshima Y, Yamada A, Hiraoka M, Katamura K, Ito S, Hirao T, Akutagawa H, Kondo N, Morikawa A, Mayumi M. Early sensitization to house dust mite is a major risk factor for subsequent development of bronchial asthma in Japanese infants with atopic dermatitis: results of a 4-year follow-up study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2002;89:265–70.
163. Zejda JE, Kowalska M. Risk factors for asthma in school children – results of a seven-year follow-up. *Cent Eur J Public Health*. 2003;11:149–54.
164. Denburg JA, Sehmi R, Saito H, Pil-Seob J, Inman MD, O'Byrne PM. Systemic aspects of allergic disease: bone marrow responses. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106:242–6.
165. Sehmi R, Baatjes AJ, Denburg JA. Hemopoietic progenitor cells and hemopoietic factors: potential targets for treatment of allergic inflammatory diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy*. 2003;2: 271-8.
166. Warner JO, ETAC Study Group. Early treatment of the atopic child. A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial of cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 months treatment and 18 months posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:929–37.

167. Diepgen TL, Early Treatment of the Atopic Child Study Group. Long-term treatment with cetirizine of infants with atopic dermatitis: a multi-country, doubleblind, randomized, placebo-controlled trial (the ETAC trial) over 18 months. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002;13:278–86.
168. Eichenfield LF, Hanifin JM, Beck LA, Lemanske RF Jr, Sampson HA, Weiss ST, Weiss ST, Leung DY. Atopic dermatitis and asthma: parallels in the evolution of treatment. *Pediatrics.* 2003;111:608-16.
169. Paller A. Might intervention in atopic eczema early in life halt the atopic march? Rationale for research with elidel. *Pediatr Dermatol.* 2004;21:310-1.
170. Beyer K, Nickel R, Freidhoff L, Bjorkstein B, Huang SK, Barnes KC, MacDonald S, Forster J, Zepp F, Wahn V, Beaty TH, Marsh DG, Wahn U. Association and linkage of atopic dermatitis with chromosome 13q12-14 and 5q31-33 markers. *J Invest Dermatol.* 2000;115:906-8.