

A asma na criança e no adolescente brasileiro: contribuição do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*

Asthma in children and adolescents in Brazil: contribution of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)

Dirceu Solé¹, Inês Cristina Camelo-Nunes¹, Gustavo Falbo Wandalsen¹, Marcia Carvalho Mallozi¹

RESUMO

Objetivo: Avaliar a asma na população pediátrica brasileira pelo protocolo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*, internacionalmente padronizado e validado.

Fontes de dados: O ISAAC, idealizado para maximizar o valor de estudos epidemiológicos em asma e doenças alérgicas, estabeleceu um método padronizado (questionário escrito autoaplicável e/ou vídeo-questionário) capaz de facilitar a colaboração internacional. Concebido para ser realizado em três fases sucessivas e dependentes, o ISAAC reuniu uma casuística até então inimaginável no mundo e no Brasil. Nesta revisão, reuniram-se os dados de centros brasileiros oficiais do ISAAC e de outros que empregaram o seu método.

Síntese dos dados: Finalizada a primeira fase, a prevalência de asma entre escolares brasileiros foi documentada como a oitava em magnitude entre todos os centros participantes do estudo. Os poucos centros envolvidos na segunda fase investigaram possíveis fatores etiológicos, especialmente aqueles sugeridos pelos resultados da primeira fase, e geraram muitas especulações. A terceira fase, repetida após sete anos, avaliou a tendência evolutiva da prevalência de asma e das doenças alérgicas nos centros participantes simultaneamente das fases I e III e determinou a prevalência em outros não envolvidos na fase I.

Conclusões: No Brasil, o ISAAC demonstrou, de forma definitiva, que a asma é uma doença de alta prevalência e impacto em crianças e adolescentes, devendo ser encarada como problema de Saúde Pública. Encontraram-se importantes variações regionais, ainda não bem esclarecidas, assim como diversos fatores de risco, o que traz a questão: há no Brasil uma ou muitas asma?

Palavras-chave: asma; epidemiologia; criança; adolescente; fatores de risco.

ABSTRACT

Objective: To assess asthma among Brazilian pediatric population applying the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), an internationally standardized and validated protocol.

Data sources: ISAAC was conceived to maximize the value of epidemiologic studies on asthma and allergic diseases, establishing a standardized method (self-applicable written questionnaire and/or video questionnaire) capable to facilitate the international collaboration. Designed to be carried out in three successive and dependent phases, the ISAAC gathered a casuistic hitherto unimaginable in the world and in Brazil. This review included data gathered from ISAAC official Brazilian centers and others who used this method.

Instituição: Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

¹Departamento de Pediatria da Escola Paulista de Medicina da Unifesp, São Paulo, SP, Brasil

Endereço para correspondência:

Dirceu Solé
Rua dos Otonis, 725 – Vila Mariana
CEP 04025-002 – São Paulo/SP
E-mail: alergiaimunoreumatologia@unifesp.br

Conflito de interesse: nada a declarar

Recebido em: 5/4/2013
Aprovado em: 22/5/2013

Data synthesis: At the end of the first phase, it has been documented that the prevalence of asthma among Brazilian schoolchildren was the eighth among all centers participating all over the world. Few centers participated in the second phase and investigated possible etiological factors, especially those suggested by the first phase, and brought forth many conjectures. The third phase, repeated seven years later, assessed the evolutionary trend of asthma and allergic diseases prevalence in centers that participated simultaneously in phases I and III and in other centers not involved in phase I.

Conclusions: In Brazil, the ISAAC study showed that asthma is a disease of high prevalence and impact in children and adolescents and should be seen as a Public Health problem. Important regional variations, not well understood yet, and several risk factors were found, which makes us wonder: is there only one or many asthmas in Brazil?

Key-words: asthma; epidemiology; child; adolescent; risk factors.

Introdução

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), idealizado em 1990 para maximizar o valor dos estudos epidemiológicos em asma e doenças alérgicas, estabeleceu um método padronizado que facilitou a colaboração internacional, a partir do estabelecimento de protocolo utilizado no mundo todo⁽¹⁾. Seus pontos específicos foram: a) descrever a prevalência e a gravidade de asma, de rinite e de eczema em crianças que habitam diferentes centros e realizar comparações entre eles e entre os países; b) obter medidas basais para assessorar futuras tendências na prevalência e na gravidade dessas doenças; c) fornecer subsídios para estudos etiológicos posteriores em genética, estilo de vida, cuidados médicos e poluição atmosférica, capazes de afetar essas doenças⁽¹⁾.

Concebeu-se o ISAAC para ser realizado em três fases sucessivas e dependentes. Na primeira fase, o estudo do núcleo obrigatório foi desenvolvido para avaliar a prevalência e a gravidade de asma e de doenças alérgicas em populações selecionadas, utilizando-se questionário padronizado; na segunda fase, investigaram-se possíveis fatores etiológicos, especialmente aqueles sugeridos pelos resultados da fase anterior; na terceira fase, repetiu-se a primeira após um período mínimo de cinco anos, avaliando-se a tendência

evolutiva da prevalência de asma e de doenças alérgicas em determinado período, incluindo centros que participaram das fases I e III. Além disso, determinou-se a prevalência de outros países que, embora não envolvidos na fase I, tivessem interesse em medir a prevalência de asma e de sua gravidade, bem como os fatores de risco associados ao desenvolvimento da doença, tanto ambientais como de estilo de vida, específicos para cada comunidade⁽¹⁾.

Instrumentos de coleta

Os instrumentos de coleta dos dados do ISAAC são o vídeo-questionário (VQ) e o questionário escrito (QE). O VQ é composto por cinco cenas, em que diversos indivíduos apresentam-se com quadros de asma em diferentes intensidades e situações, devendo ser respondido por adolescentes⁽¹⁾. O QE é composto por três módulos, nos quais se abordam a asma, a rinite e o eczema atópico, respectivamente. O QE é apresentado em duas versões: uma para crianças de seis a sete anos, respondida pelos pais e/ou responsáveis, e outra respondida pelos próprios adolescentes. A questão “ter sibilos no último ano” é a que reúne maiores sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de asma, sendo empregada universalmente para identificar os indivíduos com asma ativa⁽¹⁾.

Originariamente escrito em inglês, o QE do ISAAC foi validado para ser empregado em todo o mundo. Em localidades onde o idioma era diferente, recomendou-se que o mesmo fosse traduzido e validado para a sua utilização apropriada⁽¹⁾. Assim, em nosso meio, o QE do ISAAC foi traduzido para o português brasileiro, vertido novamente para o inglês e, em seguida, validado por critério e construção, confirmando-se que suas características diagnósticas não foram modificadas⁽²⁾. Mais recentemente, o comitê diretivo do ISAAC publicou um estudo que ressalta a importância das normas culturais a serem consideradas na avaliação de *back-translation* para o inglês, permitindo-se, muitas vezes, desvios linguísticos para que se mantenham os significados originais⁽³⁾.

Embora o VQ tenha sido idealizado para vencer barreiras impostas pela língua e possíveis distorções decorrentes das traduções do QE, sua aplicação no mundo não suplantou a do QE. No Brasil, o QE foi o único a ser utilizado. Entretanto, por conta das várias denominações que a asma recebe, alguns autores acrescentaram perguntas com sinônimos usualmente utilizados para definir a doença no QE, a fim de melhorar o

poder diagnóstico do instrumento⁽⁴⁾. Denominada por muitos como bronquite, a inclusão da pergunta não melhorou o poder diagnóstico do QE do ISAAC em crianças⁽⁴⁾.

Tomando-se como base a estrutura empregada em outros levantamentos populacionais nacionais, por exemplo, o inquérito sobre peso, Valle *et al* validaram o QE do ISAAC, assim como sua reprodutibilidade, administrando-o por entrevista telefônica. Pais/cuidadores de crianças (de seis a sete anos) com ou sem asma foram entrevistados em seus domicílios em duas ocasiões, com intervalo de 15 dias, e responderam ao QE do ISAAC pelo telefone, avaliando-se a reprodutibilidade das respostas às questões do questionário, dadas pelo mesmo entrevistado. A questão “sibilos no último ano” teve índice perfeito de concordância, reforçando a reprodutibilidade do instrumento administrado via telefone⁽⁵⁾.

ISAAC fase I

A compilação dos dados mundiais do ISAAC fase I reuniu um número expressivo de crianças (seis a sete anos; n=257.800; 91 centros de 38 países) e de adolescentes (13–14 anos; n=463.801; 155 centros de 56 países) jamais avaliado anteriormente e mostrou grande variabilidade nas taxas entre os diferentes centros participantes⁽⁶⁾.

No Brasil, a primeira fase do ISAAC, concluída em 1996, foi um verdadeiro divisor de águas no conhecimento da prevalência de asma e de doenças alérgicas no país. Antes, os dados epidemiológicos brasileiros disponíveis eram restritos a amostras populacionais pequenas, principalmente de grandes centros urbanos e de instituições educacionais, sem qualquer padronização em sua obtenção, o que dificultava muito a sua comparação.

No Brasil, participaram dessa fase sete centros que viabilizaram a obtenção de dados confiáveis sobre a prevalência de asma, de rinite alérgica e de eczema atópico em crianças e adolescentes. A análise comparativa com todos os dados mundiais obtidos mostrou que a prevalência média de asma nas crianças e nos adolescentes é elevada (Tabela 1), sendo a oitava entre os centros de maior prevalência — países de língua inglesa e da América Latina⁽⁷⁾. Quanto à asma, nessa primeira fase, observou-se que o emprego de diagnóstico médico como critério epidemiológico para identificar os pacientes com possível asma induziria a um subdiagnóstico, uma vez que a prevalência da doença ativa (sibilos no último ano) atingiu

o dobro da do diagnóstico médico⁽⁸⁾. Esse fato é corroborado, pois, na validação do QE, verificou-se que apenas 50% dos adolescentes com asma, regularmente acompanhados em serviço especializado, identificaram-se como tendo asma⁽²⁾.

Outros pesquisadores, mesmo sem terem o reconhecimento do comitê central do ISAAC, utilizaram o QE padrão e empregaram o protocolo, obtendo os dados de prevalência sumarizados na Tabela 1. A prevalência média brasileira de asma ativa foi de 23,3% para as crianças e de 22,7% para os adolescentes (Tabela 1).

Tomando-se os dados obtidos no mundo todo, houve variação de 20 vezes na prevalência de asma e de sintomas relacionados (oscilando entre 1,8 e 36,7%), sendo os fatores ambientais os principais possíveis responsáveis por essa variação⁽¹⁴⁾. Países de língua inglesa e centros da América Latina ficaram entre os de maior prevalência.

A partir daí, para verificar os possíveis fatores envolvidos nas diferenças das prevalências observadas nos diversos centros envolvidos no ISAAC fase I, realizaram-se estudos ecológicos. Anderson *et al* avaliaram a relação das taxas nacionais de imunização contra tuberculose, difteria, pertussis e tétano (DTP) e sarampo com a prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico. Observou-se associação negativa e significativa entre os adolescentes e a imunização contra sarampo e DTP, mas não contra a tuberculose⁽¹⁵⁾. Em outro estudo, observou-se relação significativa e inversa entre umidade e variação da temperatura média anual e prevalência de sintomas de asma e de doenças alérgicas⁽¹⁶⁾.

A utilização de antibióticos nos primeiros anos de vida e a prevalência de sintomas de asma, rinoconjuntivite e de eczema atópico também foram motivos de estudo. Esses índices, ajustados para o produto interno bruto, não mostraram associação entre as duas variáveis⁽¹⁷⁾.

A poluição atmosférica é apontada como fator de risco para o desenvolvimento de asma e de sintomas relacionados, sobretudo quanto ao material particulado (PM) decorrente da combustão do petróleo. Anderson *et al* investigaram o efeito do PM ambiental sobre a prevalência de asma e de doenças alérgicas, analisando os dados fornecidos via satélite por estimativas e com ajustes pelo produto interno bruto dos países envolvidos. Embora os dados sugerissem relação, não houve confirmação estatisticamente significativa entre exposição ao material particulado de 10 μ (PM10) e as taxas de prevalência⁽¹⁸⁾.

Tabela 1 - Prevalência de asma ativa (sibilos nos últimos 12 meses) e de diagnóstico médico de asma em escolares de centros oficiais e de outros centros brasileiros que utilizaram o protocolo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* - Fase 1

Centro, região e referência	6–7 anos			13–14 anos		
	n	Asma ativa	Diagnóstico médico de asma	n	Asma ativa	Diagnóstico médico de asma
Belém (N) ⁽⁹⁾	–	–	–	1.426	26,4	22,1
Recife (NE) ^{(8)*}	1.406	27,2	6,6	3.086	21,1	21,0
Salvador (NE) ^{(8)*}	–	–	–	3.119	19,7	12,6
Brasília (CO) ⁽¹⁰⁾	3.183	23,2	12,1	3.262	19,5	13,8
Itabira (SE) ^{(8)*}	1.151	16,1	4,7	2.134	9,6	4,8
Uberlândia (SE) ^{(8)*}	3.002	20,2	5,4	3.001	21,1	15,1
Duque Caxias (SE) ⁽¹¹⁾	2.334	27,7	10,3	4.040	19,0	10,0
Seropédica (SE) ⁽¹²⁾	856	31,1	10,0	1.108	15,0	9,9
Ribeirão Preto (SE) ⁽¹³⁾	3.165	22,5	7,8	5.504	16,6	9,7
São Paulo (SE) ^{(8)*}	3.005	21,3	6,1	3.008	23,3	10,0
Curitiba (S) ^{(8)*}	1.664	22,9	6,6	3.008	18,4	8,6
Porto Alegre (S) ^{(8)*}	2.976	23,5	16,8	3.196	24,7	21,9
ISAAC fase I ^{(8)*}	13.604	23,3	9,5	20.554	22,7	16,6
Total geral**	22.742	23,1	8,7	35.892	19,5	13,0

*Centros oficiais cadastrados pelo ISAAC e integrantes da fase 1; **Compilação de todos os centros, oficiais e não oficiais, que empregaram o instrumento padronizado do ISAAC – questionário escrito Fase 1; N: Norte; NE: Nordeste; CO: Centro-oeste; SE: Sudeste; S: Sul

Por outro lado, Rios *et al*, ao avaliarem a prevalência de asma e de sintomas relacionados em adolescentes de duas localidades do estado do Rio de Janeiro, com diferentes graus de poluição atmosférica (PM10) — Seropédica, pouco poluída, e Duque de Caxias, muito poluída —, verificaram associação significativa entre exposição a níveis mais elevados de PM10 e maior prevalência de asma ativa, assim como da sua intensidade⁽¹²⁾.

ISAAC fase II

Realizada por apenas alguns centros no mundo, essa fase investigou possíveis fatores etiológicos, especialmente os sugeridos pelos resultados da primeira fase, e explorou novas hipóteses etiológicas quanto ao desenvolvimento da asma e das doenças alérgicas⁽¹⁹⁾. Para tanto, constaram desse protocolo de investigação o QE do ISAAC, questionários complementares com inclusão sobre o manejo da doença, contatos da criança, exame para dermatite flexural, testes cutâneos de leitura imediata com bateria padronizada de aeroalérgenos, avaliação da hiperresponsividade brônquica à salina hipertônica, coleta sanguínea e estocagem para determinação de IgE sérica total e análise genética, além

do QE sobre fatores de risco⁽¹⁹⁾. Este foi traduzido para o português e passou a ser empregado em nosso meio por outros pesquisadores para avaliar possíveis fatores de risco associados ao desenvolvimento da asma. No Brasil, apenas um centro participou da segunda fase do ISAAC.

ISAAC fase III

Passados sete anos da conclusão da fase I, ocorreu a fase III⁽²⁰⁾, quando o número de centros participantes aumentou significativamente, tanto para as crianças de seis a sete anos (144 centros de 61 países), como para os adolescentes de 13–14 anos (233 centros de 97 países), atingindo 1.187.496 estudantes avaliados. Em todo o mundo, houve aumento discreto da prevalência média de asma atual entre os adolescentes (13,2 a 13,7%; incremento médio anual de 0,06%) e entre os escolares de seis a sete anos (11,0 a 11,6%; incremento médio anual de 0,13%). Na América Latina, esses incrementos médios foram mais elevados: 0,32% ao ano para os adolescentes e 0,07% ao ano para as crianças de seis a sete anos⁽²¹⁾.

No Brasil, houve aumento do número de centros participantes para 21, assim como do número de crianças

(n=23.422) e de adolescentes entrevistados (n=58.144), tendo-se centros representantes das diferentes regiões do país⁽¹⁹⁾. A prevalência média de asma foi de 24,3% (oscilando de 16,5 a 31,2%) para crianças e de 19,0% (oscilando de 11,8 a 30,5%) para adolescentes, sem relação com o nível socioeconômico⁽²²⁾.

Para avaliar a tendência temporal das taxas de prevalência dos sintomas de asma e de doenças atópicas, efetuou-se a reaplicação do QE do ISAAC nos centros que haviam participado da fase I. Entretanto, algumas regras essenciais deveriam ser obedecidas para assegurar a comparabilidade do método empregado⁽²³⁾. A análise dos centros envolvidos mostrou que a maioria dos participantes das duas fases reaplicou o protocolo ISAAC adequadamente, o que se verificou pela documentação cuidadosa com o uso de ferramentas e checagem padronizadas⁽²³⁾.

A análise dos dados oriundos dos centros participantes das duas fases mostrou que, nesse intervalo, a prevalência média de asma entre os adolescentes caiu de 22,7 para 19,9% (-0,4% ao ano). Apesar disso, ainda se manteve entre as mais elevadas do mundo⁽²⁴⁾. Conhecendo-se a evolução temporal das doenças alérgicas em nosso meio, avaliou-se a interferência de algumas doenças infecciosas, no nascimento dos adolescentes participantes da fase III do ISAAC. Assim, ao se avaliar a possível relação entre a queda na incidência de tuberculose e de sarampo, observada no decorrer dos anos, e a evolução das doenças alérgicas, não se documentou qualquer relação entre ambas⁽²⁵⁾, ao contrário do que foi previamente observado por outros pesquisadores⁽²⁶⁾.

O aumento do número de centros que participaram da fase III possibilitou vários estudos a fim de encontrar justificativas para as diferentes taxas observadas no país. Uma das primeiras ideias foi relacioná-las ao nível socioeconômico das populações avaliadas, não se documentando associação⁽²²⁾, como já havia sido realizado pelos coordenadores gerais do projeto envolvendo os dados da fase I⁽⁷⁾. Ao se avaliarem os centros da região nordeste envolvidos na fase III, verificaram-se níveis de prevalência de asma muito díspares, ou seja, 14,8% em Maceió, Alagoas, e 30,5% em Vitória da Conquista, Bahia. Haveria alguma razão para essa diferença? Com esse questionamento em mente, nesses centros — Natal (Rio Grande do Norte), Recife e Caruaru (Pernambuco), Maceió (Alagoas), Aracaju (Sergipe), Salvador, Feira de Santana e Vitória da Conquista (Bahia) —, avaliaram-se os seguintes parâmetros: latitude, temperatura média anual, altitude,

índice de desenvolvimento humano, índice GINI, índice de exclusão social (privação de água, de esgoto e de coleta de lixo), índice de analfabetismo em maiores de dez anos e percentagem de domicílios com renda mínima diária inferior a um dólar americano. Não se confirmou a relação entre o clima tropical e a alta prevalência de asma, havendo associação com a privação de água e a latitude⁽²⁷⁾.

Viver em ambiente rural é um fator que tem sido apontado como protetor para o desenvolvimento de asma e de doenças alérgicas. Avaliando-se dois centros de regiões distintas do país — Rio Grande do Sul e Pernambuco —, confirmaram-se diferenças nas taxas de prevalência de asma e de doenças alérgicas entre populações que habitam centros urbanos e a região rural nessas localidades⁽²⁸⁾. Um dos problemas muito comuns ao se comparar populações que habitam ambientes rurais é que viver em ambiente rural não significa, necessariamente, ter hábitos de vida rural. Na região amazônica, avaliaram-se crianças de duas ilhas do município de Belém, uma com melhor padrão de higiene (Outeiro) e a outra ribeirinha (Combú), nas quais há um estilo de vida rural. Verificou-se que a prevalência de asma foi significativamente mais elevada na ilha do Outeiro (30,5 versus 16,5%, respectivamente)⁽²⁹⁾.

Nascer e crescer em fazenda tem sido identificado como fator protetor para o desenvolvimento de asma e de doenças alérgicas. Entretanto, a análise de todos os dados obtidos com o ISAAC fase III, quanto à exposição a animais de fazenda durante a gravidez e no primeiro ano de vida, documentou associação positiva com o aumento dos sintomas de rinoconjuntivite, asma e eczema em crianças de seis a sete anos, moradoras de países não afluentes, fato não observado nas moradoras de países afluentes⁽³⁰⁾. Por outro lado, a exposição a animais domésticos, como cães e gatos, foi documentada como fator de risco para o desenvolvimento de asma em crianças de países menos afluentes. Em adolescentes, a exposição a cães foi fator de risco para sintomas de asma, em todo o mundo⁽³¹⁾.

Há evidências de que as parasitoses intestinais, sobretudo as helmintíases, teriam efeito protetor no desenvolvimento de doenças alérgicas. Em Campina Grande, Silva *et al*⁽³²⁾ avaliaram a prevalência de asma em crianças moradoras de uma comunidade de baixo nível socioeconômico e verificaram prevalência de ascaridíase de 56,3% e de asma de 59,7%, sem associação entre ambas. Esses dados foram corroborados mais recentemente por Freitas *et al* em Belém, ao avaliarem crianças moradoras de regiões ribeirinhas⁽²⁹⁾.

Como o QE do ISAAC é padronizado, disponível e de livre acesso, vários pesquisadores nacionais empregaram o protocolo e ampliaram o número de localidades em que se obteve a prevalência de asma, as quais foram incorporadas aos dados dos centros oficiais reconhecidos pelo ISAAC em Auckland, Nova Zelândia. Na Tabela 2, apresentam-se os dados dos escolares de seis a sete anos e, na Tabela 3, os dos adolescentes⁽³³⁻⁴⁴⁾.

Outro tópico controverso, não totalmente esclarecido pelo ISAAC fase I, é a influência da poluição atmosférica, sobretudo de agentes fotoquímicos, na prevalência da asma e de doenças alérgicas. Nos centros brasileiros São Paulo Oeste (SPO), São Paulo Sul (SPS), Santo

André (SA), Curitiba (CR) e Porto Alegre (PoA), onde havia monitoramento de poluentes gasosos — ozônio (O₃), monóxido de carbono (CO), dióxido de nitrogênio (NO₂) e dióxido de enxofre (SO₂) —, avaliou-se a sua relação com a prevalência de sintomas de asma, de rinite e de eczema atópico em adolescentes. Os níveis de O₃ em SPO, SPS e SA e de CO em SA foram superiores aos aceitáveis. Apesar de não se detectar um padrão característico para todos os sintomas avaliados ou uma especificação com determinado poluente do ar, os dados obtidos sugerem relação entre a maior exposição aos poluentes fotoquímicos e a alta prevalência ou risco de sintomas de asma, rinite e eczema atópico⁽⁴⁵⁾.

Tabela 2 - Prevalência de asma ativa (sibilos nos últimos 12 meses), asma grave (sibilos tão intensos capazes de impedir de dizer duas palavras seguidas nos últimos 12 meses) e asma diagnosticada por médico em escolares (6–7 anos de idade) de centros oficiais e de outros centros brasileiros que utilizaram o protocolo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* - Fase 3

	Ano	n	Asma ativa	Asma grave	Diagnóstico médico de asma
Norte					
Manaus ^{(33)*}	2002/3	3.011	24,4	6,6	20,8
Nordeste					
Natal ^{(33)*}	2002/3	855	29,0	7,8	16,1
Maceió ^{(33)*}	2002/3	1.990	24,3	7,4	9,6
Aracaju ^{(33)*}	2002/3	2.443	16,5	4,5	11,3
Feira de Santana ^{(33)*}	2002/3	440	20,7	5,2	6,4
Salvador ^{(33)*}	2002/3	998	17,2	3,0	7,7
Vitória Conquista ^{(33)*}	2002/3	399	24,3	8,5	11,5
Centro-oeste					
Alta Floresta ⁽³⁴⁾	2007	1.072	21,4	6,0	5,8
Sudeste					
Nova Iguaçu ^{(33)*}	2002/3	3.249	26,3	7,0	10,4
São Paulo-Oeste ^{(33)*}	2002/3	3.312	31,2	8,4	7,1
São Paulo-Sul ^{(33)*}	2002/3	3.047	24,4	4,8	6,3
Santo André ^{(33)*}	2002/3	2.167	23,9	2,9	4,9
São José Rio Preto ⁽³⁵⁾	2004	3.794	18,8	2,8	5,9
Sul					
Itajaí ^{(33)*}	2002/3	1.511	20,6	6,8	10,3
Londrina ⁽³⁶⁾	2008	3.600	22,0	3,5	10,4
Total ^{(33)*}	2002/3	23.422	24,3	6,1	10,3
Total geral **		31.888	23,5	5,7	9,7

*Centros oficiais cadastrados pelo ISAAC e integrantes da fase 3;**Compilação de todos os centros, oficiais e não oficiais, que empregaram o instrumento padronizado do ISAAC – questionário escrito Fase 3

Tabela 3 - Prevalência de asma ativa (sibilos nos últimos 12 meses), asma grave (sibilos tão intensos capazes de impedir de dizer duas palavras seguidas nos últimos 12 meses) e asma diagnosticada por médico em escolares (13–14 anos de idade) de centros oficiais e de outros centros brasileiros que utilizaram o protocolo do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood - Fase 3*

Centro	Ano	n	Asma ativa	Asma grave	Diagnóstico médico de asma
Norte					
Belém ⁽³³⁾	2002/3	1.773	23,1	5,0	32,8
Manaus ^{(33)*}	2002/3	3.099	18,1	5,8	19,7
Nordeste					
Natal ^{(33)*}	2002/3	1.020	18,9	5,2	16,2
Recife ^{(33)*}	2002/3	2.865	19,1	4,1	18,0
Caruaru ^{(33)*}	2002/3	3.026	17,9	5,0	19,7
Maceió ^{(33)*}	2002/3	2.745	14,8	5,0	13,8
Aracaju ^{(33)*}	2002/3	3.041	18,7	6,8	15,4
Feira de Santana ^{(33)*}	2002/3	1.732	21,5	6,2	5,8
Salvador ^{(33)*}	2002/3	3.020	14,6	5,9	13,7
Vitória Conquista ^{(33)*}	2002/3	1.679	30,5	9,1	13,2
São Luiz ⁽³⁷⁾	2009	3.069	12,7	3,9	19,1
Fortaleza ⁽³⁸⁾	2007	3.015	22,6	3,5	11,6
Centro-oeste					
Brasília ^{(33)*}	2002/3	3.009	19,7	5,1	14,8
Alta Floresta ⁽³⁴⁾	2007	999	12,4	2,6	6,1
Cuiabá ⁽³⁹⁾	2008	3.430	19,1	3,5	8,4
Sudeste					
Belo Horizonte ^{(33)*}	2002/3	3.088	17,8	4,8	9,8
Nova Iguaçu ^{(33)*}	2002/3	3.185	11,8	3,3	7,3
São Paulo-Oeste ^{(33)*}	2002/3	3.181	21,9	5,6	8,9
São Paulo-Sul ^{(33)*}	2002/3	3.161	18,7	2,9	10,4
Santo André ^{(33)*}	2002/3	3.232	23,2	3,0	8,9
Taubaté ⁽⁴⁰⁾	2008	920	15,3	1,7	6,8
São José Rio Preto ⁽⁴¹⁾	2004	3.793	16,0	2,9	9,5
Pouso Alegre ⁽⁴²⁾	2007	1.809	20,5	4,2	9,7
Montes Claros ⁽⁴³⁾	2000	3.770	15,8	3,2	23,8
Sul					
Curitiba ^{(33)*}	2002/3	3.628	18,9	3,1	9,2
Itajaí ^{(33)*}	2002/3	2.737	12,3	2,6	11,1
Passo Fundo ^{(33)*}	2002/3	2.949	20,5	4,8	14,6
Porto Alegre ^{(33)*}	2002/3	3.007	18,2	4,8	21,2
Santa Maria ⁽³³⁾	2002/3	3.057	15,3	3,8	11,1
Tubarão/Capivari ⁽⁴⁴⁾	2005	1.870	11,8	3,7	7,8
Total ^{(33)*}	2002/3	58.144	19,0	4,7	13,6
Total geral **		80.819	18,3	4,3	12,5

*Centros oficiais cadastrados pelo ISAAC e integrantes da fase 3; **Compilação de todos os centros, oficiais e não oficiais, que empregaram o instrumento padronizado do ISAAC – questionário escrito Fase 3

A sensibilização alérgica entre pacientes identificados como asmáticos ativos é variável. Dados obtidos pelo ISAAC fase II em nosso meio apontam para a prevalência de testes cutâneos positivos de hipersensibilidade imediata (TCHI) a aeroalérgenos de 13,3% em escolares de Uruguaiana, Rio Grande do Sul, sendo que 5,4% foram identificados como tendo asma atópica (sibilos no último ano com TCHI positivo a pelo menos um alérgeno) e 20,9% como tendo asma não atópica (sibilos no último ano e TCHI negativos)⁽⁴⁶⁾. Esses dados se contrapõem ao observado por outros investigadores. Pastorino *et al*, avaliando adolescentes, verificaram 46,8% de sensibilização, sendo aquela por *D. pteronyssinus* observada em 79,1% dos atópicos. O risco de sensibilização foi 2,16 vezes maior nos adolescentes com asma⁽⁴⁷⁾. Tais dados corroboram os observados por estudo nacional envolvendo crianças e adolescentes acompanhados em serviços especializados de alergia e avaliados pela determinação dos níveis séricos de IgE sérica específica, com índices de positividade de 66,7% para *D. pteronyssinus*, de 64,5% para *D. farinae*, de 55,2% para *Blomia tropicalis*, de 32,8% para barata e de 12% para gato⁽⁴⁸⁾.

Por outro lado, Sarinho *et al*, ao estudarem adolescentes asmáticos e não asmáticos da cidade de Caruaru, nordeste brasileiro, observaram prevalência de sensibilização de 54,0% para os asmáticos, com predomínio de sensibilização aos alérgenos da barata⁽⁴⁹⁾. Os achados anteriores apontam para a necessidade de estudos locais, com o intuito de se identificarem os alérgenos de maior relevância e orientar condutas terapêuticas mais bem direcionadas.

A análise de todos os dados do ISAAC fase III revelou que a exposição ao paracetamol no primeiro ano de vida e na atualidade é significativamente relacionada ao maior risco de asma, rinoconjuntivite e de eczema⁽⁵⁰⁾, conforme observado por Kuschner *et al* no Brasil⁽⁵¹⁾. Nesse estudo, a análise multivariada confirmou a associação de uso recente e persistente de paracetamol com risco maior de sintomas de asma ativa, assim como de rinoconjuntivite e eczema⁽⁵⁰⁾. Outro tópico controverso e apontado por vários estudos é o uso de antibióticos no primeiro ano de vida. Esses dados foram examinados tomando-se todos os centros participantes do ISAAC fase III, incluindo o Brasil, em complementação ao trabalho realizado com os centros da fase I⁽¹⁷⁾. Houve associação entre o uso de antibióticos no primeiro ano de vida e os sintomas atuais

de asma, rinoconjuntivite e eczema em crianças de seis a sete anos de idade. Apesar disso, vale ressaltar que são necessárias mais pesquisas para determinar se as associações observadas são reais, casuais ou ainda vieses de indicação ou causalidade reversa⁽⁵²⁾.

Segundo a iniciativa *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma* (ARIA), a asma e a rinite devem ser vistas como uma doença única, considerando-se a elevada frequência da associação entre ambas⁽⁵³⁾. Estudos apontam a rinite como fator de risco para asma. Analisando os dados brasileiros obtidos na fase III do ISAAC em adolescentes brasileiros, verificou-se que a associação entre a asma e a rinite foi elevada ($r=0,82$), assim como com a rinoconjuntivite ($r=0,75$). A presença de rinite e rinoconjuntivite atual foi associada a risco elevado de desenvolver asma e asma de maior gravidade⁽⁵⁴⁾. Tal fato fica mais evidente quando a dermatite atópica se associa à rinite⁽⁵⁵⁾.

A associação da asma com sobrepeso/obesidade também é cada vez mais comum. A inflamação sistêmica determinada pela obesidade, em decorrência da produção de adipocinas, o desencadeamento de sintomas durante atividade física e os desvios alimentares culminam para um condicionamento físico inapropriado que acentua o sedentarismo e, por si só, agrava as condições funcionais desses pacientes. Na região sul do país, avaliou-se a obesidade como fator de risco para maior prevalência de asma e de sintomas relacionados em adolescentes. A análise de parâmetros nutricionais mostrou, para as meninas, relação positiva e significativa entre a prevalência de obesidade e o diagnóstico médico de asma, assim como de asma grave⁽⁵⁶⁾.

Um tópico controverso quanto à asma em adultos é a sua relação com doenças cardiovasculares, sobretudo a hipertensão arterial. Em adolescentes de Aracaju, Sergipe, investigou-se a relação entre níveis pressóricos e a prevalência de asma e de sintomas relacionados, não sendo confirmada tal associação⁽⁵⁷⁾.

Empregando método semelhante, realizou-se, em alguns centros brasileiros, o estudo de possíveis fatores de risco associados sobretudo à asma e aos sintomas relacionados por meio do questionário complementar do ISAAC fase II^(32,35-38). Os fatores de risco/proteção^(4,58-60) encontram-se na Tabela 4, na qual se verifica que ter nascido prematuramente, ter mãe tabagista, habitar domicílio com

Tabela 4 - Fatores de risco/proteção associados à asma e sintomas relacionados em adolescentes de diversos centros brasileiros: análise de regressão logística expressa em Odds Ratio (intervalo de confiança 95%)

	OR ajustado (IC95%)				
	Pastorino et al ⁽⁵⁸⁾	Kuschnir e Alves da Cunha ⁽⁵¹⁾	Toledo ⁽⁴¹⁾	Paes Barreto ⁽⁵⁹⁾	Camelo Nunes et al ⁽⁶⁰⁾
Dieta					
Consumo vegetais cozidos	0,37 (0,17–0,79)	–	–	–	–
Dieta sem vegetais crus	–	–	1,75 (1,05–2,92)	–	–
Dieta com vegetais crus	–	–	–	3,4 (1,5–8,3)	–
Animais					
Gato no domicílio	–	1,32 (1,04–1,69)	–	–	–
Gato no primeiro ano	–	–	–	0,2 (0,1–0,7)	–
Características pessoais					
Gênero feminino	–	1,40 (1,11–1,77)	–	–	–
Prematuridade	3,84 (1,54–9,64)	–	2,18 (1,02–4,66)	–	–
Eczema atópico	2,86 (1,13–5,32)	2,35 (1,73–3,19)	3,88 (1,63–9,25)	–	–
Rinite alérgica	3,15 (1,71–5,91)	5,15 (3,89–6,82)	1,88 (1,12–3,15)	3,2 (1,8–5,9)	2,51 (1,30–4,86)
Primeiro filho	–	1,34 (1,07–1,56)	–	–	–
Poucos irmãos	–	–	0,44 (0,25–0,79)	–	–
Aleitamento materno	–	–	–	4,2 (1,1–15,2)	–
Aleitamento mínimo 6 meses	–	–	–	2,1 (1,2–3,7)	–
Sarampo	–	–	–	4,7 (2,3–9,8)	–
Tuberculose	–	–	–	38,9 (4,6–328,0)	–
Uso de paracetamol	–	1,45 (1,15–1,84)	–	–	–
Baixo nível socioeconômico	–	2,33 (1,33–4,08)	–	–	–
Ambiente					
Mãe tabagista	–	1,29 (1,01–1,66)	2,72 (1,16–6,26)	–	–
Mãe tabagista primeiro ano	–	–	3,51 (1,53–8,07)	–	–
Fumante domicílio	–	–	–	2,4 (1,2–4,5)	–
Carpete no quarto	–	–	2,76 (1,40–5,42)	–	–
Cobertor de lã	–	–	0,59 (0,34–0,94)	–	–
Piso frio quarto	–	–	–	5,1 (2,5–10,1)	–
Travesseiro espuma	–	–	–	2,4 (1,4–4,5)	–
Refrigeração na casa	–	–	–	0,4 (0,2–0,8)	–
Umidade na casa	–	–	–	1,8 (1,1–3,2)	3,19 (1,51–6,76)
Sensibilização alérgica					
Teste cutâneo positivo	2,81 (1,48–5,32)	–	–	–	–
Sensibilização a Der p	–	5,76 (3,33–9,95)	–	–	–
Sensibilização a barata	–	2,04 (1,12–3,72)	–	–	–

Der p: *Dermatophagoides pteronyssinus*

umidade e ter antecedentes de outras doenças alérgicas foram fatores comuns em, pelo menos, duas das amostras populacionais avaliadas.

Conclusões

O ISAAC demonstrou definitivamente que a asma é uma doença de alta prevalência e impacto em crianças e adolescentes brasileiros, devendo ser encarada como um problema real de Saúde Pública. Importantes variações regionais, ainda não bem esclarecidas, foram

encontradas, assim como diversos fatores de risco. As avaliações seriadas realizadas pelo estudo sugerem que a prevalência de asma encontra-se estável no Brasil, mas mensurações adicionais são necessárias para confirmar tal tendência.

Apesar dos vários estudos realizados, ainda há muito a investigar sobre a asma e as doenças alérgicas no Brasil. A grande miscigenação da população brasileira é certamente um dos fatores que interferem na clareza dos resultados e das relações entre as variáveis estudadas. Temos, no Brasil, uma ou muitas asma?

Referências bibliográficas

- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F *et al*. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
- Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 1998;8:376-82.
- Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Björkstén B, Robertson C; ISAAC Phase III Study Group. Translation of questions: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1174-82.
- Wandalsen NF, Gonzalez C, Wandalsen GF, Solé D. Evaluation of criteria for the diagnosis of asthma using an epidemiological questionnaire. *J Bras Pneumol* 2009;35:199-205.
- Valle SO, Kuschnir FC, Solé D, Silva MA, Silva RI, Da Cunha AJ. Validity and reproducibility of the asthma core International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire obtained by telephone survey. *J Asthma* 2012;49:390-4.
- Autoria não referida. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland SK; ISAAC Steering Committee. International study for asthma and allergy in childhood. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2001;30:173-9.
- Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ *et al*. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11:123-8.
- Prestes EX, Rozov T, Silva EM, Kopelman BI. Prevalence of asthma in 13 to 14 old school children of Belém - Pará, Brazil. *Rev Paul Pediatr* 2004;22:131-6.
- Felizola ML, Viegas CA, Almeida M, Ferreira F, Santos MC. Prevalence of bronchial asthma and related symptoms in schoolchildren in the Federal District of Brazil: correlations with socioeconomic levels. *J Bras Pneumol* 2005;31:486-91.
- Boechat JL, Rios JL, Sant'Anna CC, França AT. Prevalence and security of asthma symptoms in school-age children in the city of Duque de Caxias, Rio de Janeiro, Brazil. *J Bras Pneumol* 2005;31:111-7.
- Rios JL, Boechat JL, Sant'Anna CC, França 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.
- Costa SR, Ferriani VP. Prevalence of asthma and related symptoms in children and adolescents from public and private schools an ISAAC study. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S55.
- Autoria não referida. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI *et al*. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International study of asthma and allergies in childhood. *Am J Public Health* 2001;91:1126-9.
- Weiland SK, Hüsing 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.
- Foliaki S, Nielsen SK, Björkstén B, von Mutius E, Cheng S, Pearce N *et al*. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2004;33:558-63.
- Anderson HR, Ruggles R, Pandey KD, Kapetanakis V, Brunekreef B, Lai CK *et al*. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Occup Environ Med* 2010;67:293-300.
- Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP *et al*. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;24:406-12.
- 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.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK *et al*. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.

22. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK; Brazilian ISAAC's Group. Is the prevalence of asthma and related symptoms among Brazilian children related to socioeconomic status? *J Asthma* 2008;45:19-25.
23. Ellwood P, Asher MI, Stewart AW, Ait-Khaled N, Mallol J, Strachan D *et al*. The challenges of replicating the methodology between Phases I and III of the ISAAC programme. *Int J Tuberc Lung Dis* 2012;16:687-93.
24. Solé D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosário NA *et al*. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr* 2007;53:13-21.
25. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Sarinho E, Sarinho S, Britto M *et al*. 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.
26. Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Williams HC, Ait-Khaled N *et al*. Tuberculosis, bacillus Calmette-Guérin vaccination, and allergic disease: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *Pediatr Allergy Immunol* 2012;23:324-31.
27. Franco JM, Gurgel R, Sole D, Lúcia França V, Brabin B; Brazilian ISAAC Group. Socio-environmental conditions and geographical variability of asthma prevalence in Northeast Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:116-21.
28. Solé D, Cassol VE, Silva AR, Teche SP, Rizzato TM, Bandim LC *et al*. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among adolescents living in urban and rural areas in different regions of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:248-53.
29. Freitas MS, Monteiro JC, Camelo-Nunes IC, Solé D. Prevalence of asthma symptoms and associated factors in schoolchildren from Brazilian Amazon islands. *J Asthma* 2012;49:600-5.
30. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong GK, Odhiambo JA, Clayton TO; ISAAC Phase Three Study Group. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study. *Int J Epidemiol* 2012;41:753-61.
31. Brunekreef B, Von Mutius E, Wong G, Odhiambo J, García-Marcos L, Foliaki S *et al*. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema. *Epidemiology* 2012;23:742-50.
32. Silva MT, Andrade J, Tavares-Neto J. Asthma and ascariasis in children aged two to ten living in a low income suburb. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:227-32.
33. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK; ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82:341-6.
34. Col de Farias MR, Rosa AM, Hacon SS, de Castro HA, Ignotti E. Prevalence of asthma in schoolchildren in Alta Floresta - a municipality in the southeast of the Brazilian Amazon. *Rev Bras Epidemiol* 2010;13:49-57.
35. Menin AM. Prevalência e gravidade dos sintomas de asma, rinite e eczema, em escolares de 6 a 7 anos, na cidade de São José do Rio Preto, SP, avaliados pelo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) [tese de mestrado]. Ribeirão Preto (SP): USP; 2008.
36. Castro LK, Cerci Neto A, Ferreira Filho OF. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among students between 6 and 7 years of age in the city of Londrina, Brazil. *J Bras Pneumol* 2010;36:286-92.
37. Lima WL, Lima EV, Costa Mdo R, Santos AM, Silva AA, Costa ES. Asthma and associated factors in students 13 and 14 years of age in São Luís, Maranhão State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2012;28:1046-56.
38. Luna MF, Almeida PC, Silva MG. Asthma and rhinitis prevalence and comorbidity in 13-14-year-old schoolchildren in the city of Fortaleza, Ceará State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2011;27:103-12.
39. Jucá SC, Takano OA, Moraes LS, Guimarães LV. Asthma prevalence and risk factors in adolescents 13 to 14 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil. *Cad Saude Publica* 2012;28:689-97.
40. Toledo MF, Rozov T, Leone C. Prevalence of asthma and allergies in 13- to 14-year-old adolescents and the frequency of risk factors in carriers of current asthma in Taubaté, São Paulo, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2011;39:284-90.
41. Toledo EC. Prevalência e fatores de risco associados à asma em adolescentes residentes em São José do Rio Preto, São Paulo [tese de doutorado]. São José do Rio Preto (SP): Famerp; 2009.
42. Maia JG, Marcopito LF, Amaral AN, Tavares BF, Lima e Santos FA. Prevalence of asthma and asthma symptoms among 13 and 14-year-old schoolchildren, Brazil. *Rev Saude Publica* 2004;38:292-9.
43. Magalhães EF, Toporovski MS, Solé D, Kiertsman B. Prevalence and risk factors for asthma in adolescents of a town from the south part of the State of Minas Gerais. *Arq Med Hosp Fac Cienc Med Santa Casa São Paulo* 2011;56:12-8.
44. Breda D, Freitas PF, Pizzichini E, Agostinho FR, Pizzichini MM. Prevalence of asthma symptoms and risk factors among adolescents in Tubarão and Capivari de Baixo, Santa Catarina state, Brazil. *Cad Saude Publica* 2009;25:2497-506.
45. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Pastorino AC, Jacob CM, Gonzalez C *et al*. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:6-13.
46. Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO *et al*. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:565-74.
47. Pastorino AC, Kuschnir FC, Arruda LK, Casagrande RR, de Souza RG, Dias GA *et al*. Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2008;36:9-16.
48. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJ, Dantas V *et al*. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project - PROAL. *J Pediatr (Rio J)* 2004;80:203-10.
49. Sarinho EC, Mariano J, Sarinho SW, Medeiros D, Rizzo JA, Almerinda RS *et al*. Sensitisation to aeroallergens among asthmatic and non-asthmatic adolescents living in a poor region in the Northeast of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:239-43.
50. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E *et al*. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:171-8.
51. Kuschnir FC, Alves da Cunha AJ. Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:142-8.
52. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E *et al*. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:982-9.
53. Brozek JL, Bousquet J, Baena-Cagnani CE, Bonini S, Canonica GW, Casale TB *et al*. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:466-76.
54. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosário NA, Sarinho EC; Brazilian ISAAC Group. Is allergic rhinitis a trivial disease? *Clinics (Sao Paulo)* 2011;66:1573-7.
55. 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.

56. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Centenaro DF, Maldonado M *et al.* Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil. *J Asthma* 2006;43:57-60.
57. Roelofs R, Gurgel RQ, Wendte J, Polderman J, Barreto-Filho JA, Solé D *et al.* Relationship between asthma and high blood pressure among adolescents in Aracaju, Brazil. *J Asthma* 2010;47:639-43.
58. Pastorino AC, Rimazza RD, Leone C, Castro AP, Solé D, Jacob CM. Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil. *J Asthma* 2006;43:695-700.
59. Paes Barreto BA. Prevalência e fatores de risco para asma e doenças alérgicas em adolescentes moradores de Belém, Pará [tese de doutorado]. São Paulo (SP): Unifesp; 2010.
60. Camelo Nunes IC, Yamada R, Pimentel LG, Sano F, Solé D, Naspitz CK. Prevalence and risk factors for asthma in Brazilian and Japanese schoolchildren living in the city of São Paulo, Brazil. Abstracts of the XXI World Allergy Congress; 2009 Dec 9-12; Buenos Aires, Argentina. p. 158.