



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE  
PRÓ-REITORIA DE PÓS-GRADUAÇÃO E PESQUISA  
NÚCLEO DE PÓS-GRADUAÇÃO DE MEDICINA  
MESTRADO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

**SERGIO LUIZ DE OLIVEIRA SANTOS**

**ASMA EM ADOLESCENTES – EVOLUÇÃO DA  
PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E PERFIL DE  
SENSIBILIZAÇÃO**

**ARACAJU  
2014**

**SERGIO LUIZ DE OLIVEIRA SANTOS**  
**ASMA EM ADOLESCENTES – EVOLUÇÃO DA PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E PERFIL DE SENSIBILIZAÇÃO**  
**2014**

**SERGIO LUIZ DE OLIVEIRA SANTOS**

**ASMA EM ADOLESCENTES – EVOLUÇÃO DA  
PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E PERFIL  
DE SENSIBILIZAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Sergipe, para defesa do mestrado.

**Orientador:** Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel

**ARACAJU  
2014**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA BIBLIOTECA DA SAÚDE  
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SERGIPE

S237a Santos, Sergio Luiz de Oliveira  
Asma em adolescentes : evolução da prevalência, fatores associados e perfil de sensibilização / Sérgio Luiz de Oliveira Santos, orientador, Ricardo Queiroz Gurgel. -- Aracaju, 2014.  
000 f. : il.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Núcleo de pós-Graduação em Medicina, Pró-Reitoria de Pós-Graduação e Pesquisa, Universidade Federal de Sergipe, 2014.

1. Asma. 2. Adolescentes. 3. Alergia e imunologia. 4. Doenças imunológicas - Adolescentes. 5. Pediatria. I. Gurgel, Ricardo Queiroz, orient. II. Título.

CDU 616.248-053.6

**SERGIO LUIZ DE OLIVEIRA SANTOS**

**ASMA EM ADOLESCENTES – EVOLUÇÃO DA  
PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E PERFIL  
DE SENSIBILIZAÇÃO**

Dissertação apresentada ao Núcleo de Pós-  
Graduação em Ciências da Saúde da Universidade  
Federal de Sergipe, para defesa do mestrado.

Aprovada em \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

**BANCA EXAMINADORA**

---

Prof. Dr. Fábio Chigres Kuschnir  
Universidade Estadual do Rio de Janeiro

---

Prof.Dr. Maria Luiza Doria Almeida  
Universidade Federal da Sergipe

---

Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel  
Universidade Federal de Sergipe

---

---

---

---

---

---

---

---

## **DEDICATÓRIA**

A Deus, por colocar a minha volta pessoas especiais.

A minha esposa Maria Fernanda por me encorajar a investir meu tempo neste desafio, por fazer com que a vida da nossa família continuasse sem desgaste emocional e por me influenciar sempre de forma positiva. Amor puro.

Aos meus pais Carlos e Vera por me ensinarem a fazer parte da vida e não simplesmente vê-la passar. Muito obrigado.

Aos meus filhos, Mariana e Caio, que percorreram comigo este caminho e por compreenderem a minha ausência. Partes de mim.

À minha irmã Marcia, que sempre foi companheira em todos os momentos da minha vida.

Às minhas funcionárias Núbia e Larissa que trazem consigo amizade e dedicação no bem estar de nossa família.

## **AGRADECIMENTOS ESPECIAIS**

Ao orientador,

Prof. Dr. Ricardo Queiroz Gurgel, Professor adjunto do Departamento de Medicina da Universidade Federal de Sergipe. Por acreditar neste grande trabalho, pelo incentivo e pela amizade.

À co-orientadora,

Jackeline Motta Franco, médica efetiva do Hospital Universitário – UFS, Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade Federal de Sergipe e coordenadora local do estudo ISAAC. Por fazer de tudo para a excelência dos propósitos do trabalho e pela amizade.

Ao co-orientador,

Prof. Dr. Dirceu Solé, Professor Titular da Disciplina de Alergia e Imunologia Clínica do Departamento de Pediatria da UNIFESP e coordenador nacional do estudo ISAAC. Pelo apoio a esta pesquisa, pelo qual tenho inestimável admiração.

Ao Prof. Ikaro Daniel de Carvalho Barreto,

Prof. Substituto/UFS. Pelo seu tempo e capacidade técnica na dedicada elaboração dos métodos estatísticos e transmissão de conteúdos nesta área. Levarei seus ensinamentos para sempre.

## **AGRADECIMENTOS**

Aos professores do Curso de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da UFS por suas contribuições na minha formação e pela amizade.

Aos colegas da pós-graduação, pela convivência harmônica e fraterna. À minha amiga e companheira de mestrado Dra. Lenise Albuquerque Franco.

Aos funcionários das Secretarias de Educação das redes estadual e municipal do município de Aracaju pelo apoio necessário e dedicação na coleta de dados.

Às escolas particulares, seus diretores e professores por também abraçarem nossa pesquisa e entenderem sua importância.

Aos pais dos 3009 estudantes adolescentes por tornar a coleta de dados possível.

*Quando uma criatura humana desperta  
para um grande sonho e sobre ele lança  
toda a força de sua alma, todo o  
universo conspira a seu favor.*

***Johann Goethe***

## RESUMO

### ASMA EM ADOLESCENTES – EVOLUÇÃO DA PREVALÊNCIA, FATORES ASSOCIADOS E PERFIL DE SENSIBILIZAÇÃO

Autor: Sergio Luiz de Oliveira Santos – Aracaju / Sergipe / Brasil - 2014

**Introdução:** Os instrumentos do estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) têm revelado, nos últimos 20 anos, dados heterogêneos nos índices de prevalência de asma ao redor do mundo e a repetição dessas medidas associada à análise de fatores associados têm fornecido material fundamental para se conhecer melhor a epidemiologia desta doença. Os objetivos foram estimar prevalência da asma e sua evolução temporal, além de conhecer o perfil local de sensibilização atópica e identificar fatores associados à asma. **Métodos:** Através dos questionários validados e testes alérgicos, o protocolo ISAAC foi o método usado para detecção de prevalência de asma e análise de risco nas escolas de Aracaju, Sergipe, Brasil. Participaram 3009 alunos de 13 a 14 anos das 70 escolas sorteadas utilizando a questão sobre presença de sibilos nos últimos 12 meses para definição de prevalência de asma. Posteriormente, a partir do contingente inicial, foram sorteados 430 adolescentes de 35 escolas para teste com aeroalérgenos e análise de risco. Trata-se de estudo observacional transversal analítico e para correlação e associação entre variáveis nominais utilizou-se o teste  $\chi^2$  (qui-quadrado) de Pearson e entre nominais e ordinais utilizou-se o Teste  $\rho$  de Spearman. A partir das variáveis selecionadas, para as análises univariada e multivariada entre os possíveis fatores e a asma, utilizou-se da regressão de Poisson modificada com definição de razão de prevalência (RP). **Resultados:** A prevalência de asma em Aracaju foi de 12,8% (era 18,7% em 2005). A sensibilização a ácaros da poeira foi a de maior prevalência e a atopia não foi um fator significativo associado à asma ativa, mas obteve significância com asma cumulativa e com diagnóstico médico de asma. Definiu-se como fatores de proteção a asma ativa a “presença de cão fora do domicílio” RP= 0,93 (IC95% 0,88 – 0,98);  $p= 0,018$  e “presença de irmão mais velho” RP= 0,94 (IC95% 0,91 – 0,98);  $p= 0,005$  e como fator de risco a “presença de fumantes no domicílio” RP= 1,04 (IC95%= 1,00 – 1,09);  $p= 0,039$ . **Conclusões:** Os dados de prevalência atual são significativamente menores que os de 2005 nesta cidade e atingiu um dos índices mais baixos do nordeste brasileiro. E os fatores associados reforçam o malefício do tabagismo em relação à asma, além de inferirem alguma concordância com a Hipótese da Higiene.

**Descritores:** Asma; ISAAC; Fatores de Risco; Prevalência; Sensibilização.

# ABSTRACT

## ASTHMA IN ADOLESCENTS - PREVALENCE EVOLUTION, ASSOCIATED FACTORS AND SENSITIZATION PROFILE

**Author:** Sergio Luiz de Oliveira Santos – Aracaju / Sergipe / Brazil - 2014

**Introduction:** The ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) protocol has shown heterogeneous results regarding asthma prevalence around the world in the last twenty years. These figures including the risk factors analysis, are very important for the understanding of asthma epidemiology. **Methods:** Asthma prevalence and risk factors associated were determined using ISAAC protocol in public and private schools of Aracaju, Northeast of Brazil. Three thousand and nine students between 13 and 14 years old participated in the study within a random sample of 70 schools using the question about wheezing in the last 12 months. From the initial number of students, 430 adolescents from 35 selected schools were submitted to skin prick test and a questionnaire assessing risk factors. A correlation analysis using chi-square to define p-value and subsequently the multivariate analysis using Poisson regression. The study was approved by local ethical committee and full informed consent for participation was obtained from parents or guardians. **Results:** Asthma prevalence in Aracaju was 12,8% (data from 2005 showed 18,7%). Indoor allergens sensitization was not associated with current wheezing, but was significant when associated with cumulative asthma and physician diagnosed asthma. The allergens more frequently positively associated were dust mites. “Having a dog outside home” Prevalence Ratio (PR)=0,93 (CI95% 0,88-0,98); p=0,018 and “having an older sibling” PR=0,94 (CI95% 0,91-0,98); p=0,005 were defined as a likely protective factor for current wheezing and “exposure to second-hand cigarette smoke” PR=1,04 (CI95%= 1,00-1,09);p=0,039 was defined as a possible positive risk factor. **Conclusion:** Current prevalence data is significantly lower than 2005 in Aracaju and reached one of the lowest rates in Brazil’s Northeast. The associated factors strengthen smoking association with asthma, besides support the Hygiene Hypothesis.

**KEYWORDS:** Asthma; Prevalence; ISAAC; Risk Factors; Sensitization.

# SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	11
<b>1 REVISÃO DA LITERATURA</b> .....	13
1.1- A asma e o estudo ISAAC no mundo e no Brasil .....	13
1.2- Fatores associados à asma .....	15
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	24
<b>3 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	25
3.1 – Características da cidade e da população estudada .....	25
3.1.1 – Critérios de inclusão .....	25
3.1.3 – Critérios de exclusão .....	25
3.2 – Procedimento de seleção das escolas.....	26
3.3 – Definição das amostras e delineamento do estudo .....	28
3.4 - Aplicação dos instrumentos .....	29
3.4.1 – Questionário Escrito (Módulo Asma).....	29
3.4.2 – Questionário complementar e testes cutâneos de hipersensibilidade imediate .....	30
3.5 - Análises estatísticas dos prováveis fatores de risco .....	31
3.6 - Aspectos Éticos .....	32
<b>4 RESULTADOS</b> .....	33
4.1 – Resultados da primeira etapa.....	33
4.2 – Resultados da segunda etapa .....	35
<b>5 DISCUSSÃO</b> .....	41
5.1- Prevalências e evolução temporal .....	41
5.2- Sensibilização alérgica e fatores associados à manifestação da asma .....	42
<b>CONCLUSÕES</b> .....	46
<b>REFERÊNCIAS</b> .....	47
<b>ANEXO 1 - Questionário Escrito Padrão</b> .....	56
<b>ANEXO 2 - Questionário Complementar</b> .....	59
<b>ANEXO 3 - Mapa com localização das escolas</b> .....	62
<b>ANEXO 4 - Termo de consentimento do Questionário Escrito</b> .....	63
<b>ANEXO 5 - Termo de consentimento do Questionário Complementar</b> .....	64
<b>APÊNDICE 1 – Comprovação de submissão ao periódico</b> .....	65
<b>APÊNDICE 2 – Artigo Científico submetido</b> .....	66

## INTRODUÇÃO

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias aéreas, na qual participam muitas células e mediadores, associada à hiperresponsividade das vias aéreas e leva a episódios recorrentes de sibilos, dispneia, opressão torácica e tosse, particularmente à noite ou no início da manhã. Esses episódios são consequência da obstrução do fluxo aéreo intrapulmonar generalizada e variável, reversível espontaneamente ou com tratamento (GINA, 2012).

Por não haver uma clara definição do fenótipo asmático, pesquisadores estudam o desenvolvimento desta complexa doença através de características que sejam mensuradas objetivamente, tais como atopia (identificadas por testes alérgicos de leitura imediata ou resposta clínica à exposição a alérgenos inalatórios ambientais comuns) e hiperresponsividade das vias aéreas (tendência a estreitamento da luz das vias aéreas excessivamente em resposta a desencadeantes que produziram pouco ou nenhum efeito em indivíduos normais). Apesar da associação entre asma e atopia estar bem estabelecida, a ligação causal precisa entre estas duas condições não tem sido clara e compreensivelmente definida (GINA, 2012).

É uma doença global, com estimativa de 300 milhões de indivíduos afetados e há expectativas que mais 100 milhões aumentarão este contingente até 2025 se a tendência verificada na última década se mantiver (GINA, 2012; WHO, 2002). No Brasil, a asma acomete cerca de 20 milhões de pessoas, responde por 5-10% das mortes por causa respiratória e foi responsável por 160 mil internações em 2011 no Sistema Único de Saúde (SBPT, 2012; STIRBULOV; BERND; SOLÉ, 2006). Também figura entre as principais doenças crônicas em potencial de morte precoce e limitação das atividades físicas e laborais futuras, comparável a outras doenças como cirrose hepática e diabetes mellitus segundo o escore *DALYs – disability-adjusted life years* (MASOLI et al., 2004; WHO, 2002).

No início dos anos 90, com o intuito de maximizar e otimizar o valor dos estudos epidemiológicos em doenças alérgicas, de entender melhor os fatores de risco e as diferenças de prevalência de asma entre países, foi criado o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC*, primeiro estudo multicêntrico internacional de larga escala, que permitiu demonstrar através de método reprodutível e de modo uniforme, a prevalência da asma ao redor do mundo nas faixas etárias de 6-7 e 13-14 anos, mas não prevê inclusão compulsória para a faixa etária de 6-7 anos nos centros participantes. (ASHER et al., 1995;

ISAAC STEERING COMMITTEE, 1998; STRACHAN et al., 1997; WILLIAMS et al., 1999).

O ISAAC cresceu através dos anos até que, em 2004, foi reconhecido como o maior estudo epidemiológico com população pediátrica já conduzido, fornecendo dados importantes para a comunidade científica e para organizações governamentais ou não, ligadas a programas de saúde em todo o mundo (IUATLD, 2011).

Na Fase I, considerando a faixa etária adolescente, a prevalência média mundial de asma foi 13,2% e na Fase III foi 13,7%, configurando um aumento de 0,06% ao ano. Na América Latina esta variação foi de 16,9% para 18,8%, aumento de 0,32% ao ano (PEARCE et al., 2007). Aracaju iniciou sua participação no ISAAC em 2005 (Fase III) e demonstrou prevalência de asma de 18,7% (FRANCO et al., 2009).

Portanto, evidências indicam que a frequência e a gravidade das doenças alérgicas no mundo, tanto em adultos quanto em crianças, vêm aumentando em vários países nas últimas décadas (SOLÉ et al., 2001, 2004; YAMADA et al., 2002). Porém, outros estudos não baseados no ISAAC mostram, em alguns países, uma tendência de estabilização e até inversamente com diminuição da prevalência (PEARCE et al., 2007; RONCHETTI et al., 2001).

Além disso, está bem estabelecido que a prevalência mundial ainda é alta e que a asma pediátrica é considerada uma das principais doenças crônicas da infância (VAN SCHAYCK, 2005, 2013). Existe grande variação de prevalência entre países, como o exemplo da Indonésia com 2,1% e Reino Unido com 32,2% (ISAAC STEERING COMMITTEE, 1998). Múltiplos fatores podem estar relacionados à manifestação da asma e para melhor conhecê-los é primordial que estudos populacionais, com metodologias comparáveis, sejam realizados.

O presente trabalho realiza pela primeira vez a repetição do modelo ISAAC para estimativa de prevalência de asma pediátrica em Aracaju, bem como de sua tendência de evolução temporal. Além disso, correlaciona ineditamente aqui a asma com potenciais fatores associados. A asma, por definição, tem etiologia multifatorial e caracterizá-la e conhecer os fatores associados são de extrema importância principalmente nesta cidade que tem prevalência de asma grave acima da média do nordeste e do Brasil.

## 1 REVISÃO DA LITERATURA

### 1.1- A asma e o estudo ISAAC no mundo e no Brasil

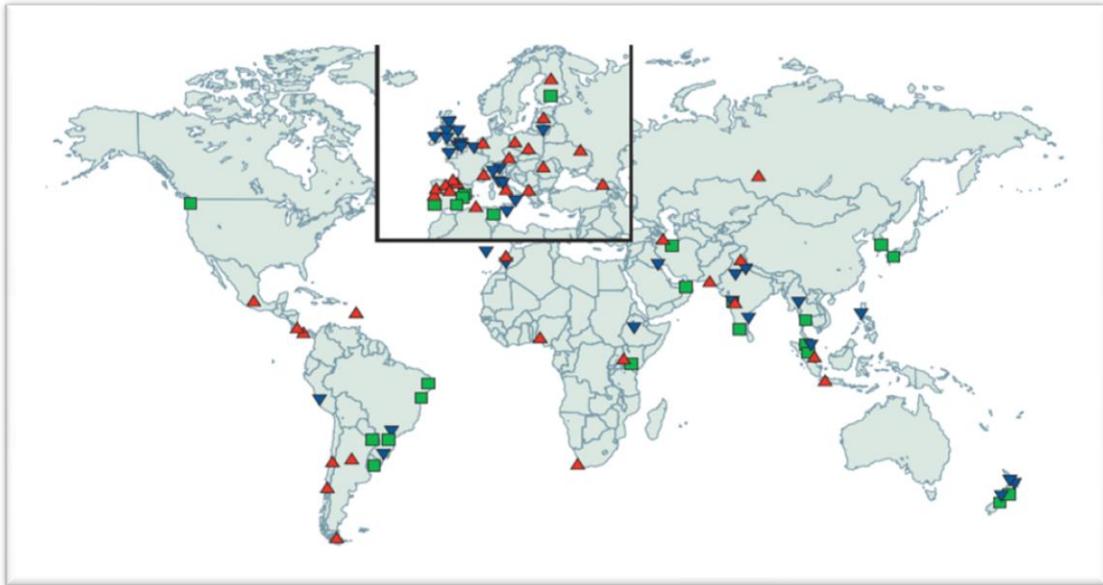
O ISAAC foi programado para ser realizado inicialmente em três fases distintas e sucessivas. Tem como objetivos: a) descrever a prevalência e a gravidade da asma e da atopia em crianças nos diferentes centros pelo mundo; b) obter dados para estimar tendências evolutivas na prevalência e gravidade da asma e doenças atópicas; c) prover dados estruturais para estudos etiológicos posteriores em genética, estilo de vida e cuidados médicos, bem como dos ambientes capazes de afetar a asma e outras doenças atópicas (ASHER et al., 1995).

Após estas três fases, o protocolo de métodos seguido pelo estudo ISAAC proporcionaria à comunidade científica uma ferramenta para futuras observações epidemiológicas na determinação de prevalência das doenças alérgicas e permitiria comparações com medidas anteriores da mesma localidade ou entre centros diferentes.

Na Fase I foram avaliados 156 centros de 56 países, possibilitando o conhecimento da real dimensão e da variabilidade da prevalência das doenças alérgicas no mundo. Utilizou-se para a Fase I o Questionário Escrito de auto-preenchimento (QE) que é composto de três módulos: asma, rinite e eczema atópico (Anexo 1).

Poucos centros no mundo realizaram a Fase II que teve como pontos principais: avaliação dos fatores de risco relacionados à asma, através de questionário de fatores de risco com o Questionário Complementar (QC) (Anexo 2); verificação de sensibilização aeroalérgica tanto *in vivo* quanto *in vitro* e avaliação da função pulmonar nos centros que participaram da Fase I. No território brasileiro, nenhum dos cinco centros da Fase I participou da Fase II.

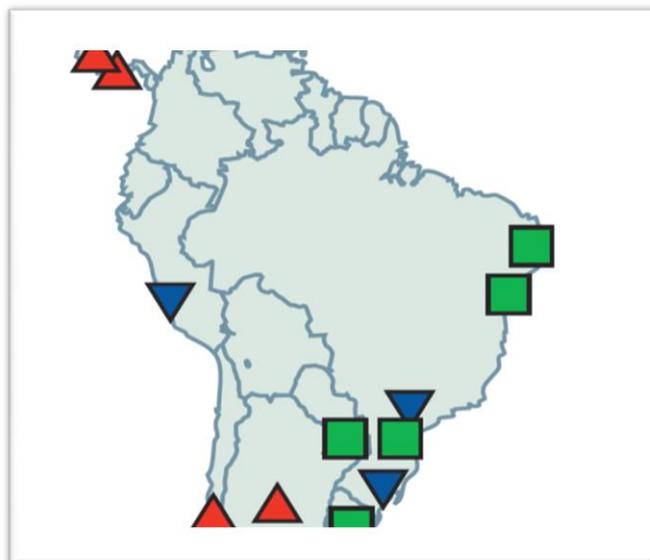
A Fase III foi a repetição da Fase I, utilizando o mesmo QE com intervalo mínimo de cinco anos, com a finalidade de informar prevalência atualizada e verificar a tendência evolutiva da prevalência da asma e das doenças alérgicas na população pediátrica mundial (ASHER et al., 2006; ELLWOOD et al., 2005; PEARCE et al., 2007). Foi permitida a inclusão de novos centros que não haviam participado da Fase I e a realização de pesquisa de possíveis fatores de risco nos centros que participaram da Fase I e não realizaram a Fase II. Na Figura 1 podemos ver a evolução anual da prevalência de asma, na faixa etária adolescente entre as Fases I e III ao redor do mundo.



**Figura 1:** Evolução de prevalência de asma na faixa de 13-14 anos entre as Fases I e III no mundo. **Fonte:** ASHER, M. I. et al. *Lancet*, v. 368, n. 9537, p. 733–743, 2006. Cada símbolo representa um centro. Triângulo vermelho aumento  $\geq 1$  erro-padrão (EP) por ano, triângulo azul diminuição  $\geq 1$  EP por ano e quadrado verde variação de  $< 1$  EP por ano.

Mais especificamente na América Latina sete centros detectaram aumento na prevalência, três diminuição e cinco permaneceram com este índice estabilizado (ASHER et al., 2006). No Brasil, os resultados sobre a prevalência de asma evidenciaram uma tendência à estabilidade dos níveis observados na Fase I, permanecendo ainda entre os mais elevados da América Latina (MALLOL et al., 2000). A Figura 2 mostra em maior destaque a evolução anual da prevalência de asma nos cinco centros brasileiros participantes das Fases I e III.

Curitiba, Porto Alegre, Recife, Salvador e São Paulo foram os únicos que participaram da Fase I e da Fase III. Com relação à asma, na média nacional para estas cidades, observou-se tendência de redução na prevalência de sibilância no último ano (asma ativa) de 22,7% para 19,9% ( $p < 0,01$ ), aumento de tosse noturna que foi de 32,6% a 34,9% ( $p < 0,01$ ), sem modificações significantes nas prevalências de asma diagnosticada por médico (14,9% vs. 14,7%); episódio de asma grave (5,2% vs. 5,2%); sibilância induzida por exercício (23,6% vs. 23,0%) e despertar noturno por sibilância (11,8% vs. 11,2%) (SOLÉ et al., 2007).



**Figura 2:** Evolução de prevalência da asma na faixa de 13-14 anos entre as fases I e III nos centros brasileiros. **Fonte:** ASHER, M. I. et al. *Lancet*, v. 368, n. 9537, p. 733–743, 2006. O símbolo representa um centro. Triângulo vermelho: aumento  $>1$  erro-padrão (EP) por ano, triângulo azul: diminuição  $>1$  EP por ano e quadrado verde: variação de  $< 1$  EP por ano.

O número de centros brasileiros participantes da Fase III triplicou em relação à Fase I. Entre as cinco regiões brasileiras, na faixa etária de 13 a 14 anos, o ISAAC Fase III revelou uma média de prevalência de 19,6%. Houve uma diferença bastante sutil entre as regiões, a nordeste teve a maior prevalência (20,3%) e a sudeste a menor (18,7%). As regiões sul, norte e centro-oeste mostraram índices de 19,3%, 19,9% e 19,7% respectivamente (SOLÉ et al., 2006).

Em Sergipe apenas um centro (cidade de Aracaju) participou do ISAAC Fase III com uma população de 3041 adolescentes e teve prevalência de asma ativa de 18,7%, além dos outros índices acessórios de prevalência: de asma cumulativa 33,2% e de asma diagnosticada por médico 15,4%. Aracaju teve prevalência de asma ativa abaixo da média nacional e da do nordeste, porém alcançou média de episódios de asma grave (6,8%) maior que a média nordestina e nacional (SOLÉ et al., 2006).

## 1.2- Fatores associados à asma

Define-se fator de risco para asma qualquer condição clínica, característica fisiológica, genética ou atuação de agentes extrínsecos capazes de gerar esta enfermidade ou agravar asma pré-existente (ROTHMAN; GREENLAND, 2005).

Em extensa revisão, Cottini et al.(2013) segregou alguns fenótipos asmáticos em indivíduos adultos como: 1) fenótipos clínicos ou fisiológicos; 2) relacionados a desencadeantes e 3) fenótipos relacionados ao tipo de inflamação pulmonar. Porém cita claramente que estas definições fenotípicas podem se sobrepor e no futuro, novas nomenclaturas podem surgir. Definiu também que estas classificações visam apoiar estudos específicos envolvendo tratamento, pesquisas genéticas e em menor escala pesquisa de fatores de risco.

Haldar et al.(2008) e Siroux et al.(2011) evidenciaram em estudos em grupos (*clusters*) de pacientes asmáticos, segregados fenotipicamente, que a atopia está diretamente relacionada com asma de início mais precoce (abaixo de 12 anos de idade). O aparecimento de asma na vida adulta tem menor chance de envolvimento de atopia, apresenta maior gravidade, maior probabilidade de polipose nasal e dos seios paranasais e também acomete predominantemente o sexo feminino (COTTINI; ASERO, 2013).

De acordo com estudo de Bisgaard e Bønnelykke (2010) não foi possível ainda prever claramente o curso clínico da sibilância entre lactentes e pré-escolares. O risco de persistência da asma até a idade adulta aumenta com a gravidade da doença, com a presença de atopia, com tabagismo e no sexo feminino (SEARS et al., 2003).

A preocupação com a identificação de fatores associados à asma é inerente aos propósitos do estudo ISAAC. Tendo em vista a grande variação de prevalência das doenças alérgicas no mundo, uma recente publicação (ASHER et al., 2010), utilizando como base a Fase I e parcialmente a Fase III, analisou dados ecológicos próprios dos mais de 50 países envolvidos e os achados destes estudos. Neste foram encontrados relação positiva entre prevalência de asma e Produto Interno Bruto (PIB), porém houve relação inversa de asma grave com o PIB dos países. Não foi encontrada associação significativa de prevalência de asma com dados integrais dos países quando analisados em relação à dieta, uso de antibióticos, clima e poluição atmosférica.

Em relação às condições socioeconômicas, a prevalência da asma ativa tem se mostrado maior em indivíduos com pior condição financeira e a procura a pronto-atendimento é maior entre asmáticos de etnia não branca, gerando consequentemente um gasto maior em serviços de saúde neste grupo (GOLD et al., 2013). Os mesmos achados também foram verificados em centros como Itália, Escócia e Inglaterra (CESARONI et al., 2003; DURAN-

TAULERIA; RONA, 1999). No Brasil, Solé et al. (2008) avaliaram dois Estados brasileiros participantes do ISAAC e verificaram que não havia diferença significativa entre condição econômica e prevalência de asma ativa.

O tabagismo desperta o interesse da medicina em relação às doenças respiratórias deste os anos 70 e há décadas afirma-se que a exposição ambiental ao fumo do tabaco aumenta a chance de sibilância na infância precoce (COLLEY; HOLLAND; CORKHILL, 1974; HARLAP; DAVIES, 1974). Há menos de dez anos uma publicação norte-americana ligada a órgãos oficiais governamentais chegou a evidências suficientes para confirmar esta assertiva, porém não pôde fazer inferência de causa entre tabagismo dos pais e asma nos filhos (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2006).

No entanto, em recente metanálise e revisão sistemática em artigos apenas na faixa etária pediátrica e em língua inglesa, Burke et al. (2012) selecionou mais de 70 estudos e estabeleceu o tabagismo passivo está fortemente relacionado à sibilância precoce e ao aumento da prevalência de asma pediátrica, além de associar risco maior nas faixas etárias mais jovens. Identifica também o tabagismo materno durante a gestação como fortemente associado ao risco de asma infantil e atribui aumento de até 52% de chance de sibilância em crianças de 5 a 18 anos.

O tabagismo como fator associado ao risco de asma também foi abordado em estudo mais recente (MITCHELL et al., 2012) que reúne dados de 118 centros do ISAAC participantes da Fase III e que aplicaram questões sobre o tema, abrangendo 53 países com mais de 350.000 adolescentes, detectou maior chance de asma em indivíduos expostos ao fumo do tabaco intradomiciliar, além de influenciar diretamente o risco com aumento da quantidade de cigarros consumidos. A América Latina teve a maior participação nesta casuística com 27 centros associando significativamente tabagismo atual materno com asma ativa (OR= 1,32; IC95%: 1,22-1,42) e todas as outras oito macrorregiões do ISAAC também tiveram esta mesma associação.

Outra revisão e metanálise (ROSEN et al., 2011) com 18 publicações (n=7053 indivíduos), abordando a taxa de cessação de tabagismo entre pais em benefício da saúde dos

filhos e encontrou um baixo índice de interrupção deste hábito tanto no grupo que usou como no que não usou medicamentos antitabagismo. Houve persistência de tabagismo em mais de 75% dos pais em ambos os grupos e demonstra objetivamente se tratar de um problema gravíssimo e que medidas governamentais devem fazer parte da abordagem em saúde pública, não apenas em relação à asma como também em relação ao risco para outras doenças crônicas não transmissíveis.

Nos Estados Unidos, houve diminuição significativa dos índices de tabagismo em relação à década de 80, porém a exposição intradomiciliar ainda é considerada alta (KIT et al., 2013). Há recomendações muito claras para estimular os pais a cessarem o hábito do tabagismo independente da idade dos filhos (ROSEN et al., 2011).

Ainda ressalta-se que a ação de corticosteroides inalatórios tem eficácia reduzida em fumantes ativos nas primeiras semanas de tratamento em termos de valores espirométricos quando comparados aos não fumantes (TELENGA et al., 2013). Além do tabagismo passivo que também aparece como causa de aumento de visitas às salas de emergência e internações com bronquiolites, pneumonias entre outras doenças respiratórias, especialmente na população pediátrica (MANNINO; HOMA; REDD, 2002; MORKJAROENPONG et al., 2002; WEITZMAN et al., 1990; MOHAMMAD et al., 2013).

Todavia, quando consideramos o consumo total de cigarros nos países que participaram do ISAAC, não há associação significativa com prevalência de asma. Há indicação, além disto, que a associação positiva bem definida da exposição ao fumo do tabaco no ambiente domiciliar com a asma não influencia diferenças de prevalência entre os países (ASHER et al., 2010). Apesar de qualquer conclusão sem significância estatística relacionada aos malefícios do tabagismo passivo ou ativo de crianças, intra-útero ou não, já há claramente evidências suficientes mundialmente que ratificam o fumo do tabaco como importante fator de risco para asma pediátrica (BEEBER, 1996; BURKE et al., 2012; DIFRANZA; ALIGNE; WEITZMAN, 2004; GILLILAND; LI; PETERS, 2001; HENDERSON, 2008; KANOH et al., 2012; KIT et al., 2013; MANNINO; HOMA; REDD, 2002; MCCARVILLE et al., 2013; MITCHELL et al., 2012; MORKJAROENPONG et al., 2002; PRESCOTT, 2008; SCHVARTSMAN et al., 2013; STRACHAN; COOK, 1998; TORDAY; REHAN, 2013; U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, 2006; WEITZMAN et al., 1990; WHATLING, 1994).

A hereditariedade é um fator muito importante quando analisamos a asma, principalmente na faixa pediátrica. A ocorrência de qualquer dos pais asmáticos aumenta significativamente a chance de terem descendentes asmáticos até os cinco anos de idade e a mãe tem influência significativamente maior que o pai na herança da asma (LIM; KOBZIK; DAHL, 2010). No entanto, quando a intenção é conhecer a influência de mãe com asma atópica na herança aos filhos para asma também atópica, parece não ser um preditor significativo (ABBOTT; BECKER; GREEN, 2013).

A etiologia atópica é caracterizada por positividade a testes cutâneos, provas biológicas laboratoriais ou por provocações específicas a alérgenos suspeitos. A utilização de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI) é a forma mais prática e de menor custo para determinação de atopia e possui sensibilidade e especificidade satisfatórias (BERNSTEIN; STORMS, 1995; BERNSTEIN et al., 2008).

Os principais alérgenos respiratórios são os ácaros da poeira e no Brasil os principais são *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis* de acordo com primeiro estudo nacional sobre o tema em crianças até 12 anos; além disso, as regiões brasileiras apresentaram perfis de sensibilização bastante similares (NASPITZ et al., 2004).

Figuram também como alérgenos relevantes as baratas *Periplaneta americana* e *Blattella germanica*, associadas a maior prevalência de asma pediátrica nos domicílios com maior nível de infestação (NASPITZ et al., 2004; SARINHO et al., 2004). Inclusive, já demonstraram serem alérgenos associados a maior risco de asma grave (ARRUDA et al., 2001; CAMELO-NUNES; SOLE, 2006; EGGLESTON et al., 1998).

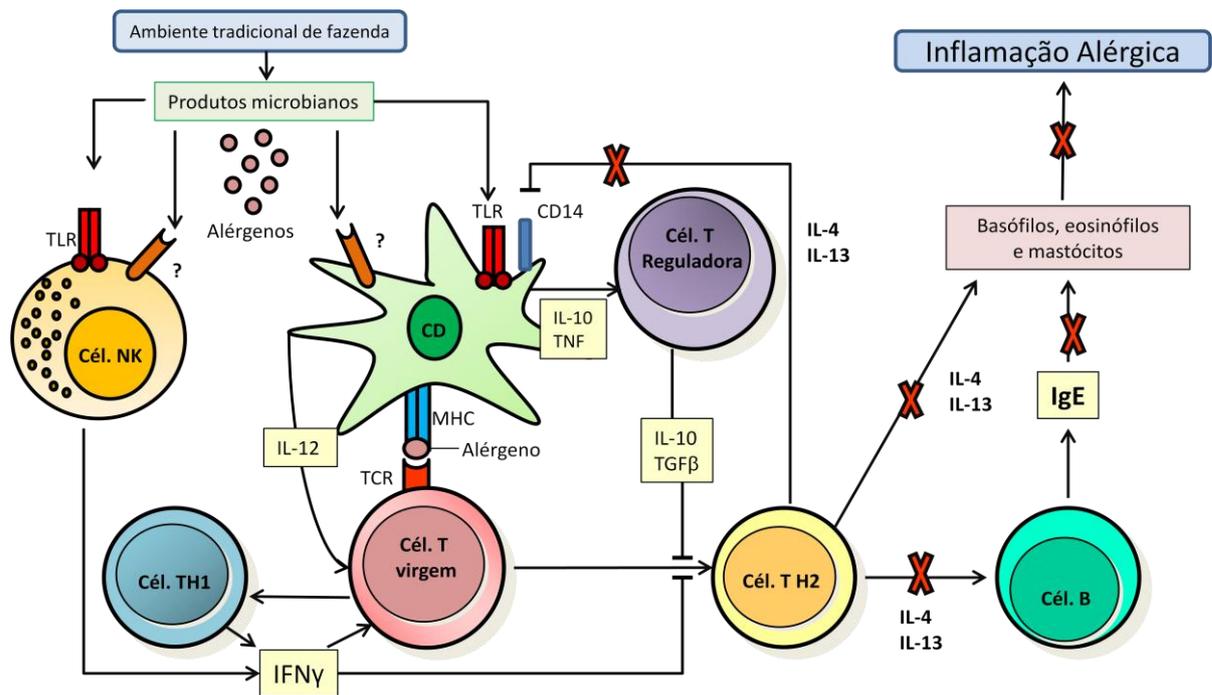
Na faixa etária adolescente, com dados do estudo ISAAC em centros do sudeste do Brasil, Pastorino et al. (2006, 2008) encontraram como principal alérgeno o *Dermatophagoides pteronyssinus* e dentre os alérgenos positivos isoladamente, os ácaros e baratas tiveram associação positiva significativa nos adolescentes com asma ou rinite. Além

disso, a positividade simples a um dos aeroalérgenos do teste teve a mesma associação significativa com asma ativa, com rinite ou com ambas.

Há evidências, na Europa, que a associação entre atopia e asma não só se manteve como aumentou fortemente ao longo de três décadas (RONCHETTI et al., 2001). De forma geral, a associação entre asma e atopia por sensibilização a ácaros é extensamente documentada, no entanto nunca deve ser considerada como fator causal ou predisponente único (ARSHAD, 2010; CUSTOVIC; MURRAY; SIMPSON, 2005; CUSTOVIC; SIMPSON, 2004; GREGORY; LLOYD, 2011; PASTORINO et al., 2006, 2008; PEAT; LI, 1999; PINGITORE; PINTER, 2013; WEINMAYR et al., 2007; WONG et al., 2002).

Assim como se aceita a sensibilização a aeroalérgenos como indutores de doenças respiratórias, aceita-se também que o contato com lipopolissacárides (LPS) de bactérias ou peptidoglicanos pode conferir papel protetor ao longo dos anos de contato, principalmente se este contato for perene e não suficiente para causar sintomas clínicos de infecção. Isto se daria por estímulo da resposta linfocitária com padrão Th1 em detrimento da resposta de padrão Th2, diminuindo IgG1, IgG4 e IgE e expressando maior quantidade de Toll-like receptor-2 (TLR-2), Interferon- $\gamma$  (IFN-  $\gamma$ ) e regulando o CD14 na superfície celular. No entanto estas afirmativas estão no campo da hipótese, pois os LPS não são os únicos estimulantes da resposta imune. Em alguns casos estas alterações imunológicas não se confirmam laboratorialmente e, em outros, os mecanismos simplesmente são desconhecidos (GREGORY; LLOYD, 2011; VAN STRIEN et al., 2004)

Pelo exposto acima e por observações ao longo de décadas, estabeleceu-se uma hipótese que alguns chamam de “vida de fazenda” (*farm living*) e conhecida mundialmente como parte da Hipótese da Higiene (LIU; SZEFLER, 2003; STRACHAN, 1989, 2000). Esta diz que a exposição a animais de fazenda, alimentos não pasteurizados e não processados industrialmente ainda no intraútero ou nos primeiros anos de vida pode desencadear uma resposta imunológica com efeito protetor em relação à asma e outras doenças atópicas (VON MUTIUS; VERCELLI, 2010). A Figura 3 esquematiza a influência da exposição aos produtos bacterianos na regulação da indução atópica.



**Figura 3:** Adaptado de VON MUTIUS, E. et al. *Farm living: effects on childhood asthma and allergy. Nature reviews. Immunology*, v. 10, n. 12, p. 861–868, 2010. Demonstração do contato com animais rurais e sua diversidade microbiológica influenciando na resposta imune inata e adaptativa. Inicialmente as células Natural Killers (NK) e Células Dendríticas (CD) são estimuladas a produzir Interferon-gama ( $\text{IFN-}\gamma$ ), Interleucina-10 e 12 (IL-10 e IL-12) e Fator de Necrose Tumoral (TNF), posteriormente com as células T regulatórias secretando IL-10 e  $\text{TGF}\beta$  (fator transformador de crescimento  $\beta$ ). Esta interação inibe a produção de IL-4 e IL-13 pelas células TH2 gerando regulação do CD14, diminuindo produção de IgE e ativação de células pró-inflamatórias alérgicas mesmo após contato com alérgenos inalatórios. TLR (toll-like receptors), MHC (complexo de histocompatibilidade principal) e TCR (receptor de célula T).

O efeito da industrialização, poluição e estilo de vida cosmopolita parece também influenciar aumentando mais rapidamente a prevalência da asma atópica ao longo do tempo (MATRICARDI, 2001). Esta afirmativa também pode ser encontrada em nova hipótese levantada na literatura que é a Hipótese da Biodiversidade, que postula que a perda da biodiversidade nos ecossistemas habitados leva a mudanças de hábito e dieta e estaria favorecendo manifestações de doenças alérgicas e autoimunes (HAAHTELA et al., 2013).

Em contraponto, estudo de revisão recente (KIM et al., 2013) ressalta que há evidências que mostram o inverso da Hipótese da Higiene e associam contato aumentado com endotoxinas (LPS) bacterianas com asma mais graves, com maior infiltrado neutrofílico e

maior resistência ao tratamento com corticosteroides inalatórios. Entre os estudos que suportam esta assertiva está o de Thorne et al. (2005) que atribui o aumento da prevalência de asma ao contato com endotoxinas da poeira intradomiciliar em adultos norte-americanos.

Novas evidências na imunopatogênese apontam inclusive para um novo padrão, o Th17, que se interpõe entre Th1 e Th2, ainda pouco estudado e não interfere marcadamente na análise de risco para asma, mas pode ajudar no tratamento de asma em fenótipos clínicos específicos (HWANG et al., 2013; KUDO; ISHIGATSUBO; AOKI, 2013), além da influência do polimorfismo de IL-4 e IL-13 que poderia aumentar a susceptibilidade à asma (SALES et al., 2012).

Há também observações laboratoriais de que o padrão de citocinas Th1 é predominante em crianças obesas e asmáticas, diferindo do perfil geral das crianças asmáticas, provavelmente por envolvimento de processos inflamatórios alternativos como acontece com adultos asmáticos não atópicos (RASTOGI et al., 2012).

A obesidade, além de ser um problema de saúde importante, também vem sendo associada a maior risco de manifestação e/ou ao pior controle da asma (BORRELL et al., 2013; COTTRELL et al., 2011; MATRICARDI et al., 2007) principalmente em adolescentes do sexo feminino (SPOSATO et al., 2013). No Brasil esta correlação também foi verificada com dados dos adolescentes participantes do estudo ISAAC (CASSOL et al., 2006). Em outro estudo brasileiro, todavia, não houve associação entre obesidade e maior frequência de crises de asma entre crianças sabidamente asmáticas (BRANDÃO et al., 2009). A associação com asma também não pôde ser vista em um grande estudo francês (*GrowthOb study*) (MAHUT; BEYDON; DELCLAUX, 2011) que usou vários parâmetros além do índice de massa corpórea para definir obesidade, portanto ainda permanece indefinida esta associação ao risco.

A alimentação da criança desde o nascimento pode determinar, de várias formas, associação maior com atopia, principalmente em relação à alergia alimentar (HØST et al., 2008). Não foram encontradas associações significativas entre aleitamento materno e proteção ou risco para asma e outras doenças alérgicas (rinite e eczema atópico) quando considerados

dados dos países que participaram do estudo ISAAC nos cinco continentes na faixa etária de 6 a 7 anos (BJÖRKSTÉN et al., 2011).

A deficiência de vitamina D na dieta pode conferir associação positiva com asma e com pior controle das exacerbações desta doença em adultos. A hipótese da influencia da vitamina D na asma pode ser atribuída à proteção a infecções respiratórias, melhor ação dos glicocorticoides a nível celular quando em níveis satisfatórios e aumento de citocinas pró-inflamatórias quando em níveis insuficientes (BOZZETTO et al., 2012; KORN et al., 2013; SUTHERLAND et al., 2010).

Houve associação protetora significativa, em relação à sibilância, quando maior presença de DNA de probióticos nas fezes de crianças nos primeiros dois anos de vida (NERMES et al., 2013). Além disto, metanálise (ELAZAB et al., 2013) demonstra que o uso de probióticos, na fase pré-natal e até um ano de vida, pode interferir de modo a proteger a criança quanto à produção de imunoglobulina E (IgE) e à atopia, porém não demonstra diminuição significativa na prevalência de asma ou presença de sibilância.

## **2 OBJETIVOS**

- a) Estimar a prevalência de asma entre adolescentes na cidade de Aracaju;
- b) Comparar a atual prevalência de asma com os dados de 2005 utilizando mesmo método;
- c) Conhecer o perfil de sensibilização a aeroalérgenos na população do estudo;
- d) Identificar os possíveis fatores associados à asma;

### **3 CASUÍSTICA E MÉTODO**

#### **3.1 – Características da cidade e da população estudada**

Aracaju é a capital do Estado de Sergipe, o menor da federação, e pertence à região nordeste do Brasil. Tem população de 571.149 habitantes (densidade demográfica de 3.140 hab./Km<sup>2</sup>), área territorial de 181,857 Km<sup>2</sup> e situa-se na região litorânea sergipana (10<sup>o</sup> 56'S, 37<sup>o</sup> 05'W) (Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE, 2010). Tem clima quente e úmido, com índice pluviométrico médio anual de aproximadamente 1600mm<sup>3</sup> e temperatura média anual de 26 graus Celsius.

Possuía, de acordo com dados atualizados do IBGE em 2012, 132 escolas e 100.020 matrículas no ensino fundamental e médio. Destas, 39 municipais (M), 53 estaduais (E) e 40 particulares (P), respectivamente 30%, 40% e 30%.

Foram incluídos, nesta reedição do ISAAC, discentes das escolas de Aracaju e utilizou-se para definição das escolas da rede pública, os informes referentes ao censo escolar fornecido pela Secretaria Municipal de Educação de Aracaju. Para as escolas particulares, foram utilizados informes do Sindicato das Escolas Particulares de Sergipe e com dados das listas telefônicas desta cidade para complementação dos endereços.

Os critérios de seleção foram definidos pelo protocolo do estudo ISAAC usado mundialmente para esta faixa etária (ASHER et al., 1995) e descritos abaixo.

##### **3.1.1 – Critérios de inclusão**

Escolares com idade entre 13 a 14 anos presentes no dia da visita à escola selecionada e que cursavam a partir do sexto ano.

##### **3.1.2 – Critérios de exclusão**

Todos os alunos que não obtiveram permissão de um responsável ou os que tinham data de nascimento informada no questionário diferindo da exigida nos critérios de inclusão.

### 3.2 – Procedimento de seleção das escolas

O sorteio das escolas foi feito respeitando-se a representatividade equitativa entre os seis distritos sanitários da cidade e teve a supervisão da coordenadora do centro colaborador do ISAAC em Sergipe (Dra. Jackeline Motta Franco), garantindo a reprodução exata da Fase III em Aracaju e a obediência às premissas mundiais do estudo ISAAC (ASHER et al., 1995). O Anexo 3 mostra o mapa de Aracaju dividido por bairros e por distritos sanitários, bem como a localização aproximada das escolas.

Foram sorteadas aleatoriamente 13M, 21E e 13P, que representam na amostra um percentual aproximado de 33%, 39% e 35% respectivamente. No distrito I, exceção, só havia duas escolas particulares e estas foram incluídas. A eventual não inclusão de alguma escola impôs a inclusão de outra do mesmo distrito por sorteio. Houve a necessidade de inclusão de mais 23 escolas por falta de contingente. A Tabela 1 mostra todas as escolas incluídas e quantidade respectiva de alunos participantes.

**Tabela 1:** Escolas participantes e a respectiva quantidade de alunos, Aracaju- 2013.

<b>ESCOLA PARTICIPANTE (TIPO DE ESCOLA)</b>	<b>Distrito</b>	<b>Total de alunos</b>	<b>% do total</b>
COLÉGIO ATLÂNTICO (P)	I	17	0,56%
COLÉGIO CELEBRIDADES (P)	I	06	0,20%
COLÉGIO GOV. ALBANO FRANCO (E)	I	45	1,50%
COLÉGIO SANTOS DUMONT (E)	I	43	1,42%
ESCOLA ALCEU AMOROSO LIMA(E)	I	42	1,39%
ESCOLA ANÍZIO TEIXEIRA(M)	I	54	1,80%
ESCOLA TENISSON RIBEIRO (M)	I	12	0,40%
COLÉGIO MÓDULO (P)	II	47	1,56%
COLÉGIO LICEU DE ESTUDOS INTEGRADOS (P)	II	21	0,69%
COLÉGIO NOSSA ESCOLA(P)	II	25	0,82%
COLÉGIO BARÃO DE MAUÁ (E)	II	38	1,26%
COLÉGIO PETRONIO PORTELA (E)	II	57	1,90%
ESCOLA MARIA DO CARMO ALVES (E)	II	33	1,09%
ESCOLA MONTEIRO LOBATO (E)	II	17	0,56%
ESCOLA PROF. FRANCISCO PORTUGAL (E)	II	25	0,82%
ESCOLA OFENISIA FREIRE (E)	II	12	0,40%
ESCOLA JOSE CONRADO DE ARAUJO (M)	II	52	1,72%
ESCOLA PRES. JUSCELINO KUBITSCHK (M)	II	71	2,36%

COLÉGIO AMERICANO BATISTA (P)	III	31	1,03%
COLÉGIO ARQUIDIOCESANO (P)	III	106	3,52%
COLÉGIO CCPA (P)	III	134	4,45%
COLÉGIO DINÂMICO (P)	III	46	1,53%
COLÉGIO JARDINS (P)	III	56	1,86%
COLEGIO MASTER (P)	III	118	3,92%
COLÉGIO PURIFICAÇÃO (P)	III	16	0,53%
COLÉGIO GOV. JOÃO ALVES FILHO (E)	III	33	1,09%
COLÉGIO PRES. EMILIO GARRASTAZU MÉDICI (E)	III	56	1,86%
COLÉGIO GONÇALO ROLLEMBERG LEITE (E)	III	86	2,85%
ESCOLA 15 DE OUTUBRO (E)	III	12	0,40%
COLÉGIO LEANDRO MACIEL (E)	III	53	1,76%
ESCOLA SENADOR LEITE NETO (E)	III	56	1,86%
ESCOLA PRES. TANCREDO NEVES (M)	III	12	0,40%
ESCOLA PROF. JOSÉ ANTONIO COSTA MELO (M)	III	19	0,63%
ESCOLA GENERAL FREITAS BRANDÃO (M)	III	14	0,46%
INSTITUTO DOM FERNANDO GOMES (P)	IV	109	3,62%
COLÉGIO CRISTO REI (P)	IV	15	0,50%
COLÉGIO PROF. ARÍCIO FORTES (E)	IV	45	1,50%
COLÉGIO JOSÉ ROLLEMBERG LEITE (E)	IV	39	1,30%
ESCOLA CEL. FRANCISCO DE SOUZA PORTO (E)	IV	12	0,40%
ESCOLA ACRÍSIO CRUZ (E)	IV	32	1,06%
ESCOLA GENERAL SIQUEIRA (E)	IV	33	1,09%
ESCOLA DR. CARVALHO NETO (M)	IV	34	1,13%
ESCOLA PRESIDENTE VARGAS (M)	IV	52	1,72%
ESCOLA PROFA. MARIA THETIS NUNES (M)	IV	15	0,50%
ESCOLA SANTA RITA DE CÁSSIA (M)	IV	09	0,29%
ESCOLA JORNALISTA ORLANDO DANTAS (M)	IV	44	1,46%
COLÉGIO OMEGA (P)	V	71	2,36%
COLÉGIO GOV. AUGUSTO FRANCO (E)	V	69	2,29%
ESCOLA JOSÉ DE ALENCAR CARDOSO (E)	V	43	1,43%
ESCOLA PROF. RUY ELOY (E)	V	13	0,43%
ESCOLA OLAVO BILAC (E)	V	52	1,72%
ESCOLA DEPUTADO JAIME ARAUJO (M)	V	52	1,72%
ESCOLA MANOEL BONFIM (M)	V	80	2,66%
ESCOLA JOÃO TELES MENEZES (M)	V	24	0,79%
ESCOLA SERGIO FRANCISCO DA SILVA (M)	V	40	1,33%
COLEGIO AMADEUS (P)	VI	152	5,05%
COLÉGIO BOM PASTOR (P)	VI	48	1,59%

COLÉGIO MILITAR (P)	VI	16	0,53%
COLÉGIO PIO X (P)	VI	71	2,36%
CENTRO DE EXCELÊNCIA MN. MARCO MACIEL (E)	VI	21	0,69%
COLÉGIO JACKSON DE FIGUEIREDO (E)	VI	69	2,29%
COLÉGIO TOBIAS BARRETO (E)	VI	61	2,00%
ESCOLA 24 DE OUTUBRO (E)	VI	23	0,80%
ESCOLA MINISTRO GERALDO BARRETO SOBRAL (E)	VI	12	0,40%
ESCOLA PROF. VALNIR CHAGAS (E)	VI	35	1,16%
ESCOLA SENADOR LOURIVAL FONTES (E)	VI	39	1,30%
COLÉGIO PRES. CASTELO BRANCO (E)	VI	46	1,53%
ESCOLA GENERAL VALADÃO (E)	VI	16	0,53%
ESCOLA PROF. ALCEBÍADES MELO V. BOAS (M)	VI	25	0,82%
ESCOLA SABINO RIBEIRO (M)	VI	27	0,90%
<b>TOTAL</b>	-----	<b>3009</b>	<b>100%</b>

O sorteio das escolas foi realizado em novembro de 2011 e no mesmo mês iniciou-se a entrega dos materiais nas escolas e posteriormente a coleta dos QE e esta etapa foi finalizada em junho de 2012. Em setembro de 2012 foi iniciada a entrega dos QC e realização dos testes alérgicos, finalizando em junho de 2013.

### 3.3 – Definição das amostras e delineamento do estudo

A amostra para a primeira etapa (preenchimento do QE) foi composta por, no mínimo, 3000 alunos e já havia sido definido pelo estudo ISAAC (ASHER et al., 1995). Isto foi determinado levando-se em conta que o tamanho amostral deveria detectar diferenças na gravidade da asma, que possui prevalência menor que a da doença. Portanto, é possível determinar a prevalência de asma em geral com a mesma magnitude. Isto posto, pretendeu-se detectar diferenças de prevalências de 5% entre os diferentes centros que realizam o mesmo estudo com nível de significância ( $\alpha$ ) de 1%, o que provê um poder de estudo de 99%.

Para o cálculo do tamanho da amostra de alunos para a segunda etapa (QC e testes alérgicos), foram considerados: a última prevalência de asma conhecida em Aracaju (18,7%), uma precisão de 4,0 com nível de significância de 5% e um risco de perda de 20%. O resultado deste cálculo foi de 438 indivíduos.

Este trabalho se utiliza da estrutura do estudo ISAAC e se caracteriza por ser um estudo analítico, observacional com delineamento transversal realizado exclusivamente em população pediátrica.

### 3.4 - Aplicação dos instrumentos

#### 3.4.1 – Questionário Escrito (QE) (Módulo Asma)

Após a definição da amostra a ser estudada, o questionário escrito padrão do ISAAC – Módulo Asma (Anexo 1), previamente traduzido e validado para cultura brasileira (SOLÉ et al., 1998), composto de oito questões, foi respondido pelos adolescentes na sala de aula após autorização por escrito dos seus responsáveis através de termo de consentimento (Anexo 4). Esta fase foi denominada de primeira etapa ou etapa de medida de prevalência. A pessoa responsável pela aplicação dos QE aos alunos coletava-os assim que fosse preenchido.

O QE proporciona três medidas de prevalência de asma: asma cumulativa, asma ativa e asma diagnosticada por médico (questões 1, 2 e 6 respectivamente). Além disso, foi possível medir a prevalência de asma grave através da questão 5.

As questões do QE - (Módulo Asma) e suas justificativas estão descritas a seguir:

**Questão 1: “Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?”** Questão baseada no questionário da IUATLD - “International Union Against Tuberculosis and Lung Disease - Bronchial Symptoms Questionnaire” - esse questionamento não usa o termo “ataque” de sibilância para identificar adolescentes com sintomas persistentes, sendo considerada de grande sensibilidade. Considerada a questão que fornece prevalência de asma cumulativa.

**Questão 2: “Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?”** É considerada a questão de maior sensibilidade na avaliação de prevalência de asma, pois limita o tempo em 12 meses e diminui erros de memória independente do mês de preenchimento do questionário. Mede asma ativa e é adotada neste estudo para estabelecer a prevalência de asma e correlacionar com as variáveis.

**Questão 3: “Nos últimos 12 (doze) meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?”** e **Questão 4: “Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?”** Essas questões quantificam os episódios de sibilância. A questão 4 minimiza problemas de identificação e quantificação dos pacientes com sibilos persistentes.

**Questão 5: “Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de duas palavras entre cada respiração?”** O objetivo desta pergunta é estimar a prevalência de crises agudas de asma grave, dado pouco

encontrado em estudos epidemiológicos até o estudo ISAAC. Fornece prevalência de asma grave.

**Questão 6: “Alguma vez na vida você já teve asma?”** Avalia se já houve diagnóstico de médico de asma. É a única vez que a palavra asma aparece neste questionário. Portanto, mede a prevalência de asma diagnosticada por médico.

**Questão 7: “Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?”** Esta é capaz de identificar adolescentes que negaram sibilos nas questões 1 e 2.

**Questão 8: “Nos últimos 12 (doze) meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?”** Como tosse noturna pode ser uma apresentação de asma, esta questão foi incluída para aumentar a sensibilidade geral.

### **3.4.2 – Questionário complementar (QC) e testes cutâneos de hipersensibilidade imediata**

Foi realizado novo sorteio entre as mesmas escolas da primeira etapa do estudo (etapa de prevalência) respeitando novamente a proporcionalidade destas nos distritos sanitários de Aracaju. Os alunos cujas escolas se recusaram a participar desta etapa e os que haviam trocado de escola não foram computados como questionários distribuídos e outras escolas foram incluídas através de sorteio até ser atingido o número de indivíduos mínimo preconizado para análise de associação e correlação.

A seguir, os alunos foram contatados para levarem aos respectivos pais ou responsáveis o QC. Convocados posteriormente para devolverem o QC, com termo de consentimento (Anexo 5) assinado, na diretoria da escola. Somente após, foram realizados os testes alérgicos no próprio ambiente escolar. Esta etapa foi denominada de segunda etapa ou etapa de análise dos fatores de risco.

As variáveis estudadas na associação com asma ativa foram as seguintes: condições clínicas perinatais; amamentação; condições de higiene; contato com animais e outras crianças dentro ou fora de casa; histórico de imunização pessoal; antecedentes pessoais e familiares de doenças; contato com poluentes do ar ou tabagismo; quantidade de pessoas habitantes na mesma casa, características da residência; característica do entorno da residência, informações nutricionais do adolescente e sensibilização a aeroalérgenos.

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata (TCHI) foi o método definido para verificação de sensibilização aos seguintes aeroalérgenos: *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis*, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana*, epitélio de cão, epitélio de gato, polens de gramíneas e mix de fungos, além dos controles positivo e negativo – comercializado pela

empresa Immunotech®. Os extratos alergênicos e lancetas foram adquiridos pela Coordenação Nacional do estudo ISAAC através de financiamento da FAPESP - PPSUS Projeto 2009-53303-5 e doado ao grupo responsável pelo estudo em Sergipe.

Os testes foram aplicados por três médicos alergistas experientes, pela técnica de puntura modificada de Pepys (BERNSTEIN; STORMS, 1995; BERNSTEIN et al., 2008; PEPYS, 1972), na própria escola do aluno selecionado, após explicação detalhada. Os extratos citados foram colocados em forma de gotas na superfície volar de um dos antebraços do adolescente e foram utilizadas lancetas descartáveis fabricadas pela empresa ALK-ABELLÓ (ALK Lancet®). As lancetas foram posicionadas a 90° através da gota de extrato e penetradas apenas 0,2 mm na epiderme. Os resultados foram lidos após 15 a 20 minutos. Foi considerado positivo o teste cuja pápula formada no local da gota do extrato, tivesse diâmetro médio igual ou maior a 3 mm. Foram usados como controle positivo a histamina 10 mg/ml e como controle negativo, o diluente puro dos extratos. Havia disponibilidade de medicamentos para reversão de possíveis efeitos adversos agudos durante ou após o teste alérgico e o material utilizado foi descartado em reservatório apropriado para perfuro-cortantes.

Para os adolescentes que entregaram o QC preenchido, mas não realizaram os testes alérgicos, somente foram considerados os dados do questionário. Para os que realizaram o teste, uma cópia do resultado foi entregue aos pais com as orientações pertinentes.

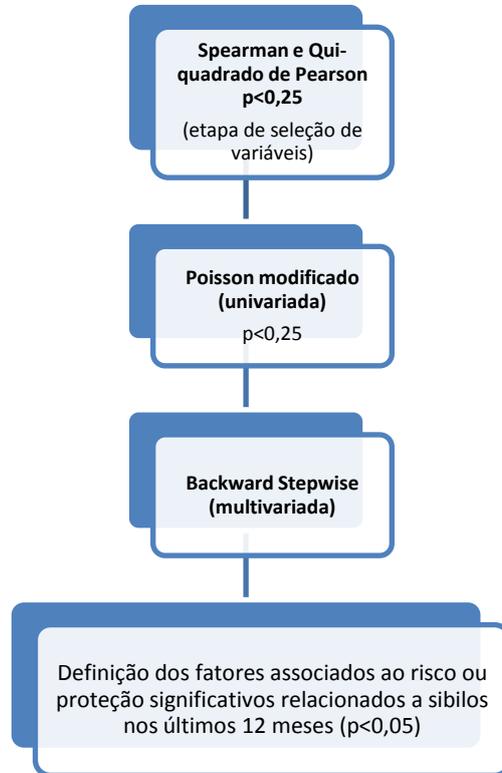
### **3.5 - Análises estatísticas dos prováveis fatores de risco**

Inicialmente, com os dados da primeira etapa, foi analisada a variável sexo em relação presença de asma ativa, cumulativa e asma diagnosticada por médico. Para esta análise usou-se a medida de razão de chance (Odds Ratio - OR) para determinação de significância estatística.

A partir dos dados da segunda etapa, foi conduzida uma ampla análise de associação e correlação entre a presença de sibilo nos últimos 12 meses. Para isso observou-se quais os tipos de variáveis utilizadas no questionário. Sendo assim, entre variáveis nominais utilizou-se o teste  $\chi^2$  (qui-quadrado) de Pearson. Entre nominais e ordinais utilizou-se o Teste  $\rho$  de Spearman (tabela 4).

A partir da análise de associação e correlação, foram selecionadas as variáveis com p-valor inferior a 25%, para construção de análise univariada robusta por meio de regressão de Poisson modificada. Destas, as que obtiveram valores inferiores a 25% foram para análise multivariada por *Backward-Stepwise*. Estas análises foram feitas usando o programa SPSS versão 17.

Por fim, as variáveis com p-valor menor que 5% foram consideradas significativas, associadas a risco ou a proteção, em relação à presença de sibilos nos últimos 12 meses (asma ativa). A Figura 4 mostra o fluxo das análises realizadas.



**Figura 4:** Fluxograma das análises estatísticas envolvidas no estudo de associação a possíveis fatores de risco e de proteção.

### 3.6 - Aspectos Éticos

O projeto deste estudo foi aprovado em comitê de ética da Universidade Federal de Sergipe (CAAE no. 0001.0.107.107-11). As Secretarias Estadual e Municipal de Educação autorizaram a coleta de dados e as escolas particulares foram contatadas separadamente.

## **4 RESULTADOS**

Na primeira etapa do estudo ISAAC desenvolvido em 2012-13 em Aracaju, foram distribuídos 3800 termos de consentimento com devolução de 3203 (84,3%) devidamente assinados. Destes alunos, houve perda de 194 (6%) por não preenchimento do QE ou por erro da data de nascimento do aluno, portanto 3009 foram considerados válidos e definiram as medidas de prevalência.

Na segunda etapa, houve distribuição de 970 questionários, com devolução de 448. Após, contabilizou-se perda de 18 questionários (4,0%) por entregarem em branco ou sem assinatura do termo de consentimento, totalizando finalmente 430 alunos.

### **4.1 – Resultados da primeira etapa**

Na comparação entre os dados atuais de prevalência de asma e os dados já conhecidos do estudo ISAAC Fase III (SOLÉ et al., 2006) em Aracaju, evidenciamos uma redução significativa na prevalência de asma ativa que era de 18,7% e passou a ser 12,8%, obtida através da resposta positiva à segunda questão do Módulo Asma do QE (presença de sibilos nos últimos 12 meses).

Houve também redução significativa entre estes dois períodos quando utilizamos os outros dados de prevalência como a de asma cumulativa e a de asma diagnosticada por médico. Asma cumulativa passou de 33,2% para 25,3% e asma diagnosticada de 15,4% para 12,7% (Tabela 2).

Em relação às questões que medem gravidade da asma (questões 3, 4 e 5 do Módulo Asma do QE), também se verificou redução significativa entre as duas edições locais do ISAAC (Tabela 2).

**Tabela 2:** Comparativo das respostas afirmativas às questões do Módulo Asma do QE entre as duas edições do estudo ISAAC em Aracaju em números absolutos e respectivo percentual. Evolução das medidas de prevalência e de gravidade entre 2005 e 2013.

Questões	EDIÇÕES DO ISAAC		p-valor ( $\chi^2$ )
	2005 n=3043 (%)	2013 n=3009 (%)	
Sibilos alguma vez na vida	1010 (33,2)	763 (25,3)	< 0,0001
Sibilos nos últimos 12 meses	568 (18,7)	385 (12,8)	< 0,0001
Quatro ou mais crises nos 12 últimos meses	80 (2,6)	64 (2,1)	0,020
Sono prejudicado > 1 noite/ semana	119 (3,9)	73 (2,4)	0,001
Fala prejudicada por chiado	206 (6,8)	109 (3,6)	<0,0001
Asma alguma vez na vida	468 (15,4)	382 (12,7)	0,003
Chiado aos exercícios	579 (19,0)	494 (16,4)	0,008
Tosse seca sem infecção	1255 (41,2)	1152(38,3)	0,020

Na coleta atual o sexo masculino contou com 1441 alunos (47,9%) e o feminino com 1568 (52,1%). Não houve diferença estatística significativa entre sexo do adolescente e prevalência de asma (Tabela 3). A mesma análise com as medidas secundárias de prevalência (asma cumulativa e diagnóstico médico de asma – perguntas 1 e 6 do QE respectivamente) foram realizadas e demonstraram significância apenas para asma cumulativa com maior chance para o sexo masculino (OR= 1,27; IC95%: 1,07 – 1,49; p= 0,005) e também podem ser vistos na mesma tabela.

**Tabela 3:** Respostas afirmativas às questões sobre prevalência de asma em relação ao sexo do adolescente, Aracaju- 2013.

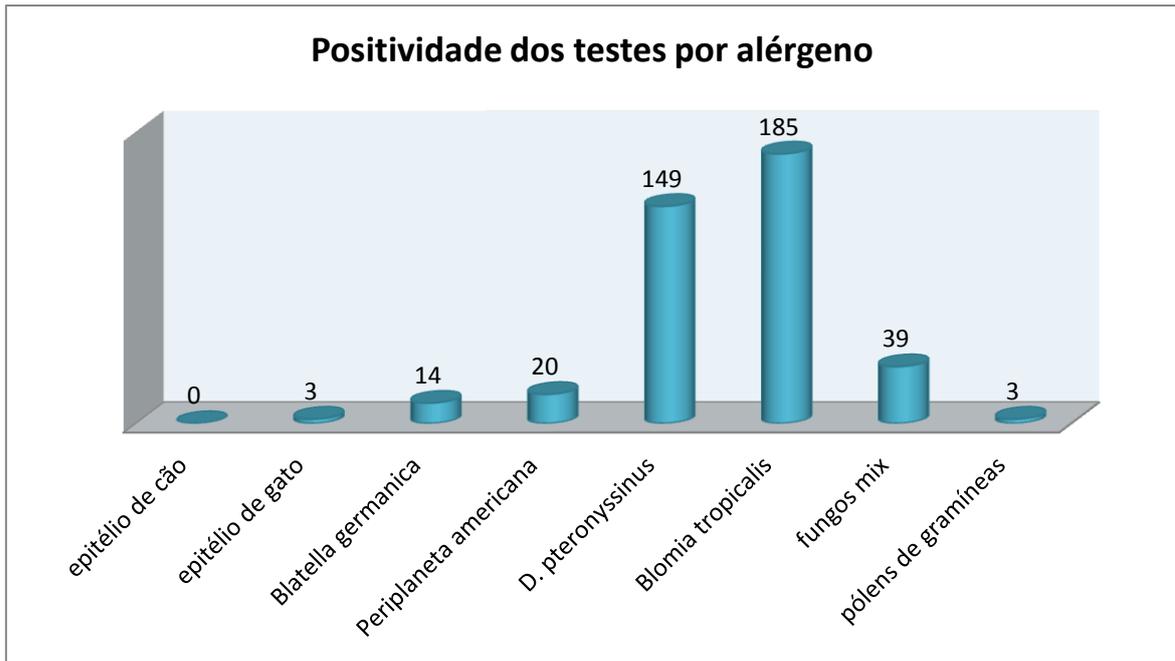
Questões	Sexo		OR (IC95%)	p valor*
	Masculino 1568 (%)	Feminino 1441 (%)		
Sibilos alguma vez na vida	431 (27,5)	332 (23,1)	1,27 (1,07-1,49)	0,005
Sibilos nos últimos 12 meses	208 (13,7)	177 (12,3)	1,09 (0,88-1,35)	0,42
Asma alguma vez na vida	209 (13,3)	173 (12,0)	1,13 (0,91-1,40)	0,27

OR: Odds Ratio; IC95%: Intervalo de Confiança 95%; \* Qui-quadrado

#### 4.2 – Resultados da segunda etapa

Dos 430 alunos que participaram da segunda etapa, 377 (87,7%) realizaram o teste de sensibilização a aeroalérgenos (TCHI). Duzentos e cinco alunos (54,4%) tiveram ao menos um dos alérgenos positivo, portanto considerados atópicos, restando 172 que tiveram teste negativo aos alérgenos testados.

Considerando os testes isolados por extratos alergênicos, foram positivos três alunos para epitélio de gato, três para pólenes de gramíneas, 14 para *Blatella germânica*, 20 para *Periplaneta americana*, 39 para fungos, 149 para *Dermatophagoides pteronyssinus* e 185 para *Blomia tropicalis* (Figura 5). Nenhum dos adolescentes teve teste positivo para epitélio de cão.



**Figura 5:** Testes cutâneos positivos por tipo de extrato alérgico.

Não houve diferença significativa entre prevalência de asma ativa e positividade de TCHI ( $p= 0,585$ ). Dos que tiveram sibilos nos últimos 12 meses, 57,6% tinham atopia e 42,4% não apresentaram atopia e dos que não tinham asma ativa o teste foi positivo em 53,8%. A Tabela 4 mostra esta análise com os respectivos níveis de significância.

**Tabela 4:** Relação entre testes cutâneos positivos e asma ativa nos adolescentes participantes, Aracaju- 2013.

Teste Cutâneo	Sibilos nos últimos 12 meses		Total	p valor ( $\chi^2$ )
	SIM	NÃO		
POSITIVO	34 (57,6%)	171 (53,8%)	205 (54,4%)	0,585
NEGATIVO	25 (42,4%)	147 (46,2%)	172 (45,6%)	
Total	59 (100%)	318 (100%)	377 (100%)	

Porém, na análise da sensibilização ao TCHI com as prevalências acessórias como a de asma cumulativa e a de asma diagnosticada, houve significância estatística com ambas (respectivamente  $p= 0,039$  e  $0,001$ ). Estas análises estão expostas na Tabela 5.

**Tabela 5:** Relação entre testes cutâneos positivos (sensibilização atópica) e asma cumulativa e asma diagnosticada por médico, Aracaju- 2013.

Teste Cutâneo	Sibilos na vida		p valor ( $\chi^2$ )	Asma na vida		p valor ( $\chi^2$ )
	SIM	NÃO		SIM	NÃO	
POSITIVO	83 (61,5%)	122 (50,4%)	0,039	41 (75,9%)	162 (50,6%)	0,001
NEGATIVO	52 (38,5%)	120 (49,6%)		13 (24,1%)	158 (49,4%)	
Total	135 (100%)	242 (100%)		54 (100%)	320 (100%)	

Considerou-se a resposta positiva à questão 2 do QE como presença de asma e em seguida foi associada com todas as variáveis inerentes às perguntas do QC e o resultado dos testes alérgicos. A Tabela 6 mostra estas variáveis e suas respectivas análises estatísticas para determinar se entrariam em outro modelo de avaliação univariada conforme exposto previamente. Apesar de valores aceitáveis de p-valor ( $<0,25$ ) na etapa de seleção e nas etapas seguintes, algumas variáveis foram inseridas no modelo univariado e posteriormente no multivariado por sua relevância na literatura científica (testes alérgicos a aeroalérgenos, antecedentes atópicos nos pais e tabagismo) e estão sublinhadas no corpo das Tabelas 6 e 7.

**Tabela 6:** Apresentação de todas as variáveis e p-valor respectivos (em negrito estão as variáveis com p-valor  $<0,25$  - elegíveis para regressão de Poisson modificada univariada)

Questões analisadas (ETAPA DE SELEÇÃO)	TIPO DE ANÁLISE	p valor
1- Qual peso ao nascer?	Spearman	$p = 0,391$
2- Nasceu na data provável do parto?	Spearman	$p = 0,258$
<b>3- Seu filho é gêmeo?</b>	<b>Pearson</b>	<b><math>p = 0,081</math></b>
<b>4- Amamentado no peito?</b>	<b>Pearson</b>	<b><math>p = 0,070</math></b>
4.1- quanto tempo amamentou?	Spearman	$p = 0,407$
4.2- quanto tempo amamentou exclusivo?	Spearman	$p = 0,750$
<b>5- Seu filho tem irmão mais velho?</b>	<b>Pearson</b>	<b><math>p = 0,030</math></b>
6- Seu filho tem irmão mais novo?	Pearson	$p = 0,770$
7- Frequentou jardim de infância, creche, berçário?	Pearson	$p = 0,316$
<u>9.1- Pai com asma?</u>	<u>Pearson</u>	<u><math>p = 0,830</math></u>
<b><u>9.2- Pai com rinite?</u></b>	<b><u>Pearson</u></b>	<b><u><math>p = 0,150</math></u></b>
<b><u>9.3- Pai com eczema?</u></b>	<b><u>Pearson</u></b>	<b><u><math>p = 0,200</math></u></b>
<u>9.4- Mãe com asma?</u>	<u>Pearson</u>	<u><math>p = 0,310</math></u>
<u>9.5- Mãe com rinite?</u>	<u>Pearson</u>	<u><math>p = 0,400</math></u>
<u>9.6- Mãe com eczema?</u>	<u>Pearson</u>	<u><math>p = 0,270</math></u>
10.1- Filho vacinado para coqueluche?	Pearson	$p = 0,558$
10.2- Filho vacinado para sarampo?	Pearson	$p = 0,980$
10.3- Filho vacinado para tuberculose?	Pearson	$p = 0,630$
11.1- Seu filho já teve sarampo?	Pearson	$p = 0,530$
11.2- Seu filho já teve coqueluche?	Pearson	$p = 0,460$
11.3- Seu filho já teve tuberculose?	Pearson	$p = 0,680$
<b>11.4- Seu filho já teve verminose?</b>	<b>Pearson</b>	<b><math>p = 0,190</math></b>
12.1- Divide quarto com alguém no presente?	Pearson	$p = 0,504$
<b>12.2- Dividiu quarto com alguém 1º ano?</b>	<b>Pearson</b>	<b><math>p = 0,099</math></b>
12.3- Divide quarto com quantos no presente?	Pearson	$p = 0,566$

<b>12.4- Dividiu quarto com quantos 1º ano?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,057</b>
13- Cão no interior da casa no presente?	Pearson	p= 0,820
13- Gato no interior da casa no presente?	Pearson	p= 0,660
13- Outro animal de pelo no interior da casa no presente?	Pearson	p= 0,640
13- Pássaros no interior da casa no presente?	Pearson	p= 0,570
13- Cão no interior da casa no 1º ano?	Pearson	p= 0,650
13- Gato no interior da casa no 1º ano?	Pearson	p= 0,920
13- Outro animal de pelo no interior da casa no 1º ano?	Pearson	p= 0,650
13- Pássaro no interior da casa no 1º ano?	Pearson	p= 0,809
<b>14- Cão no exterior da casa presente?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,248</b>
14- Gato no exterior da casa presente?	Pearson	p= 0,620
14- Animal de fazenda no exterior da casa presente?	Pearson	p= 0,254
<b>14- Cão no exterior da casa 1º ano?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,007</b>
14- Gato no exterior da casa 1º ano?	Pearson	p= 0,270
14- Animal de fazenda no exterior da casa 1º ano?	Pearson	p= 0,350
<u>15- Mãe fuma hoje?</u>	<u>Pearson</u>	<u>p= 0,710</u>
<u>15- Mãe fumou no primeiro ano do filho?</u>	<u>Pearson</u>	<u>p= 0,280</u>
<u>15- Mãe fumou na gestação do filho?</u>	<u>Pearson</u>	<u>p= 0,700</u>
<b>16- Alguém fuma dentro de casa?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,125</b>
16- quantidade de cigarros dentro de casa da criança?	Spearman	p= 0,350
17.1- cozinha com eletricidade no presente?	Pearson	p= 0,490
17.1- cozinha com eletricidade no 1º ano?	Pearson	p= 0,650
<b>17.2- cozinha com gás no presente?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,161</b>
17.2- cozinha com gás no 1º ano?	Pearson	p= 0,360
<b>17.3- cozinha com carvão/lenha no presente?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,070</b>
17.3- cozinha com carvão/lenha no 1º ano?	Pearson	p= 0,730
20- tem sistema de refrigeração no presente?	Pearson	p= 0,610
20- tem sistema de refrigeração no 1º ano?	Pearson	p= 0,660
21- mancha de umidade na parede presente?	Pearson	p= 0,700
<b>21- mancha de umidade na parede 1º ano?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,107</b>
22- mofo visível nas paredes presente?	Pearson	p= 0,283
<b>22- mofo visível nas paredes 1º ano?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,209</b>
23- tapete ou não no quarto da criança no presente?	Spearman	p= 0,450
<b>23- tapete ou não no quarto da criança no 1º ano?</b>	<b>Spearman</b>	<b>p= 0,113</b>
<b>25- que tipo de travesseiro a criança usa no presente?</b>	<b>Spearman</b>	<b>p= 0,153</b>
25- que tipo de travesseiro a criança usa no 1º ano?	Spearman	p= 0,950
<b>26- que tipo de roupa de cama a criança usa no presente?</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,052</b>
26- que tipo de roupa de cama a criança usou no 1º ano?	Pearson	p= 0,823
28- entorno da casa onde vive a criança hoje?	Spearman	p= 0,469
28- entorno da casa onde viveu a criança no 1º ano?	Spearman	p= 0,274
29- frequência que brinca até suar fora da escola?	Spearman	p= 0,366
<b>30.1- quantas vezes/sem. consome carne?</b>	<b>Spearman</b>	<b>p= 0,181</b>
30.2- quantas vezes/sem. consome peixe?	Spearman	p= 0,916
30.3- quantas vezes/sem. consome frutas frescas?	Spearman	p= 0,420
30.4- quantas vezes/sem. consome vegetais crus?	Spearman	p= 0,394
30.5- quantas vezes/sem. consome vegetais cozidos?	Spearman	p= 0,850
30.6- quantas vezes/sem. consome suco de fruta?	Spearman	p= 0,630
30.7- quantas vezes/sem. consome refrigerante?	Spearman	p= 0,289
TESTE- EPITÉLIO DE CÃO*	NR	NR
TESTE- EPITÉLIO DE GATO	Pearson	p= 0,450
<b>TESTE- BLATELLA</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,035</b>
<b>TESTE- PERIPLANETA</b>	<b>Pearson</b>	<b>p= 0,070</b>
TESTE- DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS	Pearson	p= 0,437
TESTE- BLOMIA TROPICALIS	Pearson	p= 0,580
TESTE- FUNGOS	Pearson	p= 0,600
TESTE- PÓLENS	Pearson	p= 0,397

Legenda: \* Teste cutâneo para cão não foi analisado, pois teve uma casela igual à zero. NR: não realizada a análise. Obs.: houve variáveis com p-valor > 25% (apenas sublinhadas) e que foram incluídas na regressão univariada, pois têm relevância na literatura sobre o tema.

**Tabela 7:** Apresentação das variáveis incluídas na regressão de Poisson modificada univariada com p-valor, Razão de Prevalência (RP) e Intervalos de Confiança (IC95%) respectivos. As variáveis em negrito foram selecionadas para análise multivariada ( $p < 0,25$ ), Aracaju- 2013.

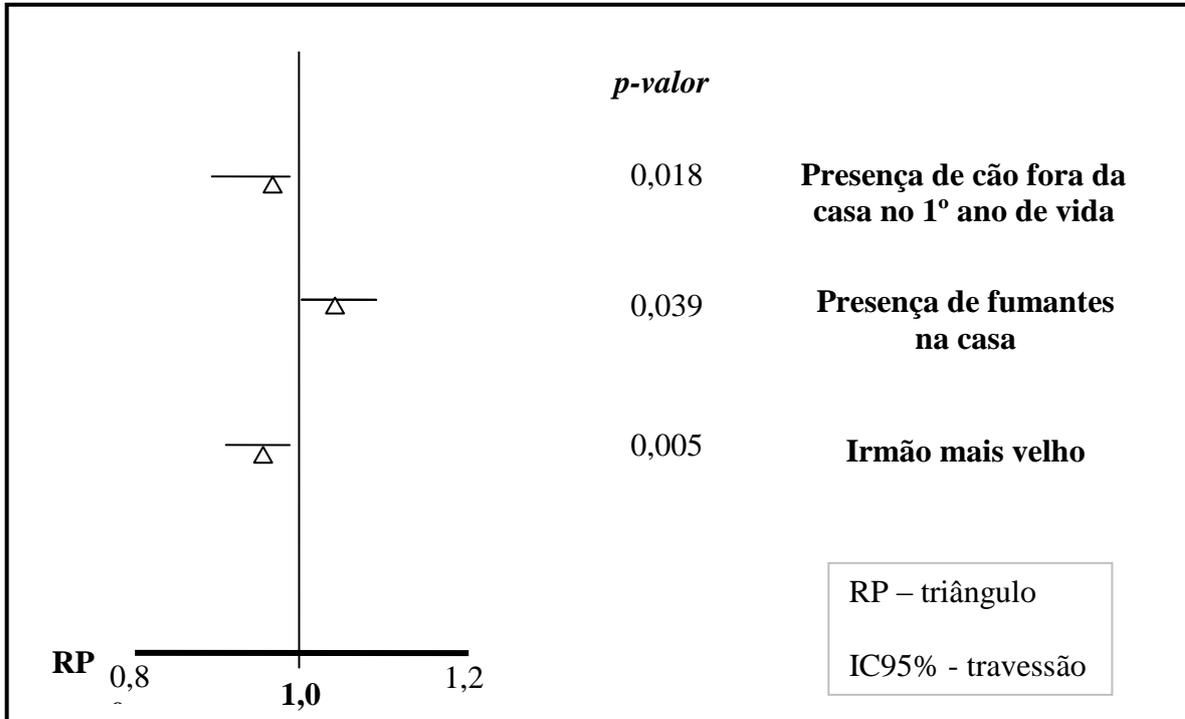
Questões analisadas (UNIVARIADA)	RP	IC 95%	p valor
<b>3- Seu filho é gêmeo?</b>	<b>0,90</b>	<b>0,78 – 1,04</b>	<b>p= 0,184</b>
<b>4- Amamentado no peito?</b>	<b>0,94</b>	<b>0,90 – 0,99</b>	<b>p= 0,016</b>
<b>5- Seu filho tem irmão mais velho?</b>	<b>0,95</b>	<b>0,92 – 0,99</b>	<b>p= 0,021</b>
<u>9.1- Pai com asma?</u>	<u>1,01</u>	<u>0,92 - 1,10</u>	<u>p= 0,830</u>
<b>9.2- Pai com rinite?</b>	<b>0,96</b>	<b>0,90 – 1,02</b>	<b>p= 0,199</b>
<u>9.3- Pai com eczema?</u>	<u>0,81</u>	<u>0,51 – 1,29</u>	<u>p= 0,393</u>
<u>9.4- Mãe com asma?</u>	<u>0,97</u>	<u>0,90 – 1,03</u>	<u>p= 0,364</u>
<u>9.5- Mãe com rinite?</u>	<u>0,98</u>	<u>0,93 – 1,03</u>	<u>p= 0,424</u>
<u>9.6- Mãe com eczema?</u>	<u>0,90</u>	<u>0,72 – 1,13</u>	<u>p= 0,404</u>
<b>11.4- Seu filho já teve verminose?</b>	<b>0,97</b>	<b>0,92 – 1,01</b>	<b>p= 0,210</b>
<b>12.2- Dividiu quarto com alguém 1º ano?</b>	<b>0,96</b>	<b>0,92 – 1,005</b>	<b>p= 0,084</b>
<b>12.4- Dividiu quarto com quantos 1º ano?</b>	<b>0,96</b>	<b>0,92 – 1,000</b>	<b>p= 0,051</b>
<b>14- Cão no exterior da casa presente?</b>	<b>1,02</b>	<b>0,98 – 1,06</b>	<b>p= 0,249</b>
<b>14- Cão no exterior da casa 1º ano?</b>	<b>0,93</b>	<b>0,88 – 0,98</b>	<b>p= 0,019</b>
<u>15- Mãe fuma hoje?</u>	<u>1,01</u>	<u>0,94 - 1,08</u>	<u>p= 0,690</u>
<b>15- Mãe fumou no primeiro ano do filho?</b>	<b>1,05</b>	<b>0,98 - 1,12</b>	<b>p= 0,166</b>
<u>15- Mãe fumou na gestação do filho?</u>	<u>1,01</u>	<u>0,93 - 1,11</u>	<u>p= 0,685</u>
<b>16- Alguém fuma dentro de casa?</b>	<b>1,04</b>	<b>0,99 – 1,08</b>	<b>p= 0,070</b>
<b>17.2- cozinha com gás no presente?</b>	<b>1,08</b>	<b>0,93 – 1,26</b>	<b>p= 0,276</b>
<b>17.3- cozinha com carvão/lenha no presente?</b>	<b>0,81</b>	<b>0,58 – 1,13</b>	<b>p= 0,224</b>
<b>21- mancha de umidade na parede 1º ano?</b>	<b>0,96</b>	<b>0,91 – 1,01</b>	<b>p= 0,122</b>
<b>22- mofo visível nas paredes 1º ano?</b>	<b>0,95</b>	<b>0,89 – 1,03</b>	<b>p= 0,259</b>
<b>23- carpete ajustado no quarto no 1º ano?</b>	<b>1,06</b>	<b>0,98 – 1,14</b>	<b>p= 0,121</b>
<b>23- carpete solto no quarto no 1º ano?</b>	<b>1,05</b>	<b>0,98 – 1,13</b>	<b>p= 0,160</b>
<b>23- chão sem carpete no 1º ano?*</b>	1	----	----
<b>30.1- consome carne &gt;2 vezes/semana?</b>	1,00	0,97 – 1,05	p= 0,658
<b>TESTE- EPITÉLIO DE CÃO*</b>	NR	NR	NR
<b>TESTE- EPITÉLIO DE GATO</b>	<b>1,08</b>	<b>1,06 – 1,10</b>	<b>p= 0,000</b>
<b>TESTE- BLATELLA</b>	<b>0,88</b>	<b>0,76 – 1,03</b>	<b>p= 0,129</b>
<b>TESTE- PERIPLANETA</b>	<b>0,91</b>	<b>0,81 - 1,03</b>	<b>p= 0,162</b>
<b>TESTE- DERMATOPHAGOIDES PTERONYSSINUS</b>	0,98	0,94 – 1,02	p= 0,445
<b>TESTE- BLOMIA TROPICALIS</b>	1,01	0,97 – 1,05	p= 0,579
<b>TESTE- FUNGOS</b>	1,01	0,95 – 1,08	p= 0,578
<b>TESTE- PÓLENS</b>	0,90	0,65 – 1,24	p= 0,535

Legenda: \*NR – não realizada a análise; \*\* estas variáveis representam referências para respostas imediatamente anteriores e são partes da mesma pergunta. Obs.: houve variáveis (apenas sublinhadas) com p-valor  $> 0,25$  que também foram incluídas na multivariada, pois têm relevância na literatura sobre o tema.

Além de outras variáveis, os testes alérgicos para epitélio de gato e para as baratas obtiveram valores significativos na análise univariada, mas eles não foram considerados significativos na análise final.

De acordo com o exposto, como resultado final da análise multivariada por regressão de Poisson modificada, a variável que se associou significativamente como provável fator de risco relacionado à presença de sibilos nos últimos 12 meses foi: presença de fumantes na casa do adolescente com razão de prevalência (RP) igual a 1,04 com intervalo de confiança de

95% (IC95%) entre 1,00 – 1,09 e p-valor igual a 0,039. E as duas variáveis que figuraram como associadas à proteção a asma ativa foram: a presença de cão no exterior da casa no primeiro ano de vida do aluno (RP= 0,93; IC95%: 0,88 – 0,98;  $p= 0,018$ ) e a presença de irmão mais velho (RP= 0,94; IC95%: 0,91 – 0,98;  $p= 0,005$ ) (Figura 6).



**Figura 6:** Demonstração gráfica das variáveis significativas na manifestação da asma (sibilos nos últimos 12 meses) após análise multivariada por regressão de Poisson modificada com dados de razão de prevalência (RP) e p-valor. IC(95%): intervalo de confiança 95%.

## 5 DISCUSSÃO

### 5.1- Prevalências e evolução temporal

Os números relacionados à prevalência da asma e sua evolução temporal nos países em todo mundo mostram realidades distintas e discrepantes. Inclusive, a associação limitada apenas ao nível de sensibilização alérgica e às condições climáticas parece ser uma análise muito superficial e ultrapassada (ASHER et al., 2006; BISGAARD; BØNNELYKKE, 2010; FOK; WONG, 2009). Isto realça ainda mais a necessidade de estudos mais elaborados para associação de risco para uma doença que reconhecidamente tem influência multifatorial e após a utilização de métodos reprodutíveis como o do estudo ISAAC estas análises se tornaram mais transparentes e com melhor grau de evidência.

Em todo o mundo, entre as Fases I e III do ISAAC entre adolescentes, houve variação anual significativa de prevalência da asma em 77% dos centros (82 centros) e destes praticamente a metade (42 centros) teve aumento. O Brasil demonstrou diminuição global de prevalência entre essas duas fases do ISAAC (SOLÉ et al., 2007)

Os dados obtidos em Aracaju, na comparação evolutiva entre 2005 e 2013, segue o padrão visto nacionalmente com valores significativos, diminuindo de 18,7% para 12,8%. Antes dos dados atuais de Aracaju, dentre os centros brasileiros que usaram protocolo ISAAC, apenas a cidade de Salvador teve queda significativa de prevalência entre duas medidas, porém seu último índice (24,6%) ainda se manteve bastante elevado (SOLÉ et al., 2007).

Após a Fase III e utilizando método ISAAC, algumas publicações nacionais estimaram suas prevalências de asma como no Maranhão (LIMA et al., 2012) e Santa Catarina (BREDA et al., 2009) e obtiveram índices bem menores de prevalência de asma ativa que as médias dos centros brasileiros da Fase I e III. Aracaju se encontra em um patamar de prevalência bastante semelhante e esta tendência de prevalências menores, pode ser devido às melhorias de qualidade de vida e maior investimento em políticas públicas de saúde adotadas nos últimos anos em nosso país e demonstra consonância com diretrizes da Organização Mundial da Saúde (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005; SCHMIDT et al., 2011)

Apesar de todas as deficiências e carências de um sistema de saúde abrangente como é o brasileiro e especificamente o sergipano, medidas acertadas como a oferta crescente de medicações gratuitas para asma na rede pública de saúde que se somou a uma forte política

antitabagista e a uma maior disponibilidade à assistência médica, particularmente na cidade de Aracaju, tem colaborado para a diminuição de asma ativa e também de eventos graves. Os dados referentes à hospitalização por asma tiveram queda de 38% no Brasil entre os anos de 2000 e 2007 (SCHMIDT et al., 2011).

A partir de 2004 houve um aumento significativo no contingente de médicos disponíveis na rede municipal, principalmente de especialistas na atenção às enfermidades respiratórias, beneficiando a população aracajuana e do Estado de Sergipe. Portanto pode ser esta uma das principais razões na redução dos índices de morbidade da asma que, de certa forma, influencia na principal medida de prevalência do estudo ISAAC. Além da melhor atenção médica, as melhores condições de moradia e de instrução da população podem também se associar como coadjuvantes. No entanto, como nenhum destes fatores são mensuráveis neste trabalho, permanecem ainda como motivos de novos estudos neste sentido.

Partindo do conceito bem fundamentado de que fumo do tabaco é um importante fator de risco para asma, um dos fatores que pode explicar a baixa prevalência de asma e de asma grave no estudo é que Aracaju tem os menores índices de tabagismo em ambos os sexos dentre as capitais brasileiras (BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2005).

Em relação à gravidade da asma, considerando a questão que aborda a fala prejudicada pelos sibilos (questão 5 do QE), as cidades nordestinas participantes da Fase III tiveram os seguintes índices para asma grave nos últimos 12 meses: Natal 5,2%, Recife 4,1%, Caruaru 5,0%, Maceió 5,0%, Feira de Santana 6,2%, Salvador 5,9%, Vitória da Conquista 9,1% (SOLÉ et al., 2006).

Aracaju, nesta mesma Fase III, teve a segunda maior prevalência de asma grave no Nordeste com índice de 6,8% e atualmente reduziu significativamente para 3,6%. Analisando as cidades de Salvador e Recife desde a Fase I detecta-se que houve diminuição, porém não significativa em Salvador ( $p > 0,05$ ) e em Recife houve aumento significativo deste índice ( $p < 0,05$ ) (SOLÉ et al., 2007). A partir destes dados comparativos, a cidade de Aracaju atualmente se destaca ao alcançar a menor prevalência de asma grave do nordeste brasileiro e um dos menores do Brasil (SOLÉ et al., 2006).

## **5.2- Sensibilização alérgica e fatores associados à manifestação da asma**

O perfil de sensibilização local apresentou como alérgenos mais prevalentes os ácaros da poeira domiciliar e demonstra similaridade com estudo mais recente para definição do perfil nacional de sensibilização alérgica infantil (NASPITZ et al., 2004). Difere apenas

porque a sensibilização a alérgenos de barata é mais frequente nacionalmente que a de fungos do ar e, em Aracaju, os fungos figuraram como mais frequente depois dos ácaros.

Este atual perfil visto em Aracaju também concorda com dados de sensibilização entre 100 estudantes de Medicina em região de alta industrialização na grande São Paulo, com aplicação do questionário ISAAC. Tiveram como principais alérgenos, através de testes cutâneos, os *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e a *Blomia tropicalis*, presentes em 96% dos testes positivos, além de uma prevalência de 14% para asma ativa (VIEIRA et al., 2012).

Encontramos uma taxa alta de sensibilização a aeroalérgenos entre os alunos com asma ativa em Aracaju (57,6%), maior que a dos não asmáticos que totalizou 53,8%. Porém não houve associação positiva significativa da sensibilização a aeroalérgenos com asma ativa ( $p=0,585$ ). Quando feita a mesma associação com asma cumulativa e asma diagnosticada por médico, encontra-se relevância estatística com atopia e asma. Em estudo realizado no Reino Unido (SIMPSON et al., 2001) com 5687 adultos no qual esta associação com risco para asma não só existia como também se fortalecia quando dois ou mais alérgenos estavam positivos nos testes alérgicos.

Lembremo-nos que a asma não é a única doença alérgica, portanto a sensibilização a aeroalérgenos também pode ser decorrente de outras enfermidades como eczema atópico e rinite, justificando em parte a alta incidência de sensibilização em pacientes não asmáticos (53,8%) em Aracaju. Em estudo que usou o protocolo ISAAC para definição de asma, em áreas periféricas Salvador (BA) com 1445 crianças carentes detectou-se prevalência de teste positivo para aeroalérgenos praticamente igual entre asmáticos e não asmáticos (CUNHA et al., 2010) e suporta esta tese.

Há controvérsias em relação à asma e o contato de animais de estimação, particularmente cão e gato. No entanto, a associação protetora encontrada em Aracaju entre a presença de cão no primeiro ano de vida e asma ativa encontra também resultados similares em estudos epidemiológicos consistentes em relação a doenças respiratórias alérgicas (BUFFORD et al., 2008; GERN et al., 2004; LODGE et al., 2012; NAFSTAD et al., 2001; OWNBY; JOHNSON; PETERSON, 2002; REMES et al., 2001), mas que não correlacionam claramente este tipo de contato com a Hipótese da Higiene. Podemos acrescentar à associação negativa entre asma ativa e contato com cães no primeiro ano de vida com o fato de nenhum dos alunos avaliados serem sensibilizados ao epitélio de cão no TCHI.

Parece haver maior associação de atopia e asma em ambientes rurais, enquanto comparativamente em centros urbanos é mais frequente a asma dissociada de atopia. Além

disso, parece não haver diferença significativa de prevalência de asma entre zona rural e urbana (NICOLAOU; SIDDIQUE; CUSTOVIC, 2005). Não há associação significativa entre asma e estes diferentes ambientes em Aracaju, porém foi encontrada associação protetora com a presença de cão e irmãos mais velhos, portanto é possível inferir alguma ligação destes dados com a Hipótese de Higiene.

Outro fato que pode estar interferindo muito nesta pequena variação de prevalências entre zonas rural e urbana é a menor diferença de condições de saúde e higiene que já foi muito grande entre estes dois ambientes e está, pelo acesso à tecnologia e aos cuidados médicos, menos desigual (NICOLAOU; SIDDIQUE; CUSTOVIC, 2005; WEINBERG, 2000).

A Hipótese da Higiene é sempre considerada em relação às doenças alérgicas pelas inúmeras evidências na literatura (ALM et al., 1999; ARSHAD, 2010; PINGITORE; PINTER, 2013). Matricardi (2001) evidenciou diferença significativa de atopia entre as Alemanhas Ocidental e Oriental até a década de 90 e após a unificação alemã houve tendência de aumento na Oriental, mas não significativo. As primeiras publicações que apoiam a Hipótese da Higiene aparecem a partir da década de 80 do século passado e dentre os fatores que são levados em consideração está a presença de irmãos mais velhos como fator de proteção (STRACHAN, 1989). No Brasil a Hipótese da Higiene não tem sido considerada isoladamente como de influência significativa nos centros participantes no estudo ISAAC (PEARCE; DOUWES, 2006), porém esta inferência pode ser feita em Aracaju, pois existe associação negativa entre asma e presença de irmãos mais velhos.

Upchurch et al. (2010) estabeleceu que em famílias maiores há uma maior chance de atopia para os filhos mais velhos e menor para os mais novos. Esta revisão sistemática, com publicações de 1965 a 2009, além de outros dois estudos menos recentes na mesma população (STRACHAN, 2000; WICKENS et al., 1999), confirmaram a forte evidência de associação entre atopia e ordem de nascimento, mas que não explica clara e categoricamente o aumento de asma e rinite neste período, a despeito da taxa de natalidade ter caído. No presente trabalho, houve associação significativa entre presença de irmão mais velho no domicílio e menor prevalência de asma ativa, portanto este achado configura um possível fator protetor e também corrobora os preceitos da Hipótese da Higiene.

A prevalência de sensibilização a polens de gramíneas, de sintomas de rinite e de asma tiveram associação inversa quando relacionados com os tamanhos das famílias estudadas (JARVIS et al., 1997). Este achado na década de 90 se somou a outros dados epidemiológicos em pesquisas sobre doenças alérgicas e reforçou o conceito incipiente da Hipótese da Higiene.

Em Aracaju, os dados não inferem qualquer associação significativa de asma com sensibilização a polens nem com a quantidade de irmãos, mas sim com presença de irmãos mais velhos.

Estudo britânico (SIMPSON et al., 2001) associou risco de asma com presença de cão nos domicílios (OR 1,31; IC95%: 1,10–1,57;  $p = 0,003$ ) e presença de fumantes na casa (OR 1,36; IC95%: 1,15–1,62;  $p = 0,0004$ ), dados que estão em consonância com o presente trabalho apenas no que se refere à presença de fumantes. Diferentemente desse estudo britânico, obteve-se associação de proteção para asma ativa com presença de cão no exterior do domicílio na fase inicial da vida no presente trabalho.

Portanto, a única variável associada positivamente com a presença de sibilos nos últimos 12 meses em Aracaju foi a presença de fumantes dentro da casa do adolescente. Esta associação tem sido amplamente documentada na literatura científica e estudos recentes e de forte impacto reiteram este efeito nocivo tanto em revisões globais (BURKE et al., 2012) como em revisões com base em estudos ISAAC ao redor do mundo (MITCHELL et al., 2012).

## 6 CONCLUSÃO

A prevalência atual de asma em adolescentes em Aracaju foi de 12,8% e houve queda significativa na prevalência de asma na cidade de Aracaju entre as medidas realizadas em 2005 e 2013 na população de 13 a 14 anos após aplicação do protocolo ISAAC.

O perfil de sensibilização atópica local teve os ácaros da poeira como principais alérgenos envolvidos, seguidos pelos fungos do ar e alérgenos da barata. A sensibilização a aeroalérgenos não demonstrou diferença significativa entre os grupos asmáticos e não asmáticos quando considerada a asma ativa. Porém, quando se associa asma cumulativa e asma diagnosticada por médico a atopia demonstra influência significativa.

Na avaliação de fatores associados à asma ativa, apenas a presença de fumantes no domicílio do adolescente foi considerada como provável fator de risco. As variáveis “presença de irmão mais velho” e “presença de cão no exterior do domicílio no primeiro ano de vida” se demonstraram significativamente como possíveis fatores de proteção em relação à asma ativa.

## REFERÊNCIAS

ABBOTT, S.; BECKER, P.; GREEN, R. J. The Relationship between Maternal Atopy and Childhood Asthma in Pretoria, South Africa. **ISRN Allergy**, v. 2013, p. 1–4, 2013.

ALM, J. S. et al. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. **Lancet**, v. 353, n. 9163, p. 1485–1488, 1999.

ARRUDA, L. K. et al. Cockroach allergens and asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 107, n. 3, p. 419–428, 2001.

ARSHAD, S. H. Does Exposure to Indoor Allergens Contribute to the Development of Asthma and Allergy? **Current Allergy and Asthma Reports**, v. 10, n. 1, p. 49–55, 2010.

ASHER, M. I. et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. **European Respiratory Journal**, v. 8, n. 3, p. 483–491, 1995.

ASHER, M. I. 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**, v. 368, n. 9537, p. 733–743, 2006.

ASHER, M. I. et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. **Respiratory Research**, v. 11, n. 1, p. 8, 2010.

BEEBER, S. J. Parental smoking and childhood asthma. **Journal of pediatric health care: official publication of National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners**, v. 10, n. 2, p. 58–62, 1996.

BERNSTEIN, I. L. et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. **Annals of allergy, asthma & immunology**, v. 100, n. 3 Suppl 3, p. S1–148, 2008.

BERNSTEIN, I. L.; STORMS, W. W. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. **Annals of allergy, asthma & immunology**, v. 75, n. 6 Pt 2, p. 543–625, 1995.

BISGAARD, H.; BØNNELYKKE, K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 126, n. 2, p. 187–197, 2010.

BJÖRKSTÉN, B. et al. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6–7 year old children: ISAAC Phase Three. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 39, n. 6, p. 318–325, 2011.

BORRELL, L. N. et al. Childhood Obesity and Asthma Control in the GALA II and SAGE II Studies. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 187, n. 7, p. 697–702, 2013.

BOZZETTO, S. et al. Asthma, allergy and respiratory infections: the vitamin D hypothesis. **Allergy**, v. 67, n. 1, p. 10–17, 2012.

BRANDÃO, H. V. et al. Fatores de risco para visitas à emergência por exacerbações de asma em pacientes de um programa de controle da asma e rinite alérgica em Feira de Santana, BA. **J Bras Pneumol**, v. 35, n. 12, p. 1168–1173, 2009.

BRASIL. MINISTÉRIO DA SAÚDE. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não transmissíveis: DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro / Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.

BREDA, D. et al. Prevalência de sintomas de asma e fatores de risco associados em adolescentes escolares de 13 e 14 anos dos municípios de Tubarão e Capivari de Baixo, Santa Catarina, Brasil. **Cad Saúde Pública**, v. 25, n. 11, p. 2497–506, 2009.

BURKE, H. et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. **Pediatrics**, v. 129, n. 4, p. 735–744, 2012.

BUFFORD, J. D. et al. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 38, n. 10, p. 1635–1643, 2008.

CAMELO-NUNES, I. C.; SOLE, D. Cockroach allergy: risk factor for asthma severity - Alergia a baratas: fator de risco para asma de maior gravidade. **J Pediatr (Rio J)**, v. 82, p. 204–9, 2006.

CASSOL, V. E. et al. Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil. **The Journal of Asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma**, v. 43, n. 1, p. 57–60, 2006.

CESARONI, G. et al. Individual and area-based indicators of socioeconomic status and childhood asthma. **European Respiratory Journal**, v. 22, n. 4, p. 619–624, 2003.

COLLEY, J. R. .; HOLLAND, W. .; CORKHILL, R. . Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. **The Lancet**, v. 304, n. 7888, p. 1031–1034, 1974.

COTTINI, M.; ASERO, R. Asthma phenotypes today. **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, v. 45, n. 1, p. 17–24, 2013.

COTTRELL, L. et al. Metabolic Abnormalities in Children with Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 183, n. 4, p. 441–448, 2011.

CUNHA, S. S. DA et al. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. **Revista Panamericana de Salud Pública**, v. 28, n. 6, p. 405–411, 2010.

CUSTOVIC, A.; MURRAY, C.; SIMPSON, A. Allergy and infection: understanding their relationship. **Allergy**, v. 60, p. 10–13, 2005.

CUSTOVIC, A.; SIMPSON, A. Environmental allergen exposure, sensitisation and asthma: from whole populations to individuals at risk. **Thorax**, v. 59, n. 10, p. 825–827, 2004.

- DIFRANZA, J. R.; ALIGNÉ, C. A.; WEITZMAN, M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health. **Pediatrics**, v. 113, n. Supplement 3, p. 1007–1015, 2004.
- DURAN-TAULERIA, E.; RONA, R. Geographical and socioeconomic variation in the prevalence of asthma symptoms in English and Scottish children. **Thorax**, v. 54, n. 6, p. 476–481, 1999.
- EGGLESTON, P. A. et al. Relationship of indoor allergen exposure to skin test sensitivity in inner-city children with asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 102, n. 4, p. 563–570, 1998.
- ELAZAB, N. et al. Probiotic Administration in Early Life, Atopy, and Asthma: A Meta-analysis of Clinical Trials. **PEDIATRICS**, v. 132, n. 3, p. e666–e676, 2013.
- ELLWOOD, P. et al. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. **The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease**, v. 9, n. 1, p. 10–16, 2005.
- FOK, A. O. L.; WONG, G. W. K. What have we learnt from ISAAC phase III in the Asia-Pacific rim? **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v. 9, n. 2, p. 116–122, 2009.
- FRANCO, J. M. et al. Socio-environmental conditions and geographical variability of asthma prevalence in Northeast Brazil. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 37, n. 3, p. 116–121, 2009.
- GERN, J. E. et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 2, p. 307–314, 2004.
- GILLILAND, F. D.; LI, Y. F.; PETERS, J. M. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco smoke on asthma and wheezing in children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, n. 2, p. 429–436, 2001.
- GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA – GINA. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012**. [http://www.ginasthma.org/pdf/GINA\\_Report\\_2012.pdf](http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2012.pdf)
- GOLD, L. S. et al. Asthma control, cost and race: results from a national survey. **The Journal of Asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma**, 2013.
- GREGORY, L. G.; LLOYD, C. M. Orchestrating house dust mite-associated allergy in the lung. **Trends in Immunology**, v. 32, n. 9, p. 402–411, 2011.
- HAAHTELA, T. et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. **World Allergy Organization Journal**, v. 6, n. 1, p. 3, 2013.
- HALDAR, P. et al. Cluster analysis and clinical asthma phenotypes. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 178, n. 3, p. 218–224, 2008.

HARLAP, S.; DAVIES, A. M. Infant admissions to hospital and maternal smoking. **Lancet**, v. 1, n. 7857, p. 529–532, 1974.

HENDERSON, A. J. The effects of tobacco smoke exposure on respiratory health in school-aged children. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 9, n. 1, p. 21–27; quiz 27–28, 2008.

HØST, A. et al. Dietary prevention of allergic diseases in infants and small children. **Pediatric Allergy and Immunology: official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology**, v. 19, n. 1, p. 1–4, 2008.

HWANG, H. J. et al. Regulation of Th1/Th2 cells in asthma development: A mathematical model. **Mathematical Biosciences and Engineering**, v. 10, n. 4, p. 1095–1133, 2013.

INTERNATIONAL UNION AGAINST TUBERCULOSIS AND LUNG DISEASE - IUATLD. **The global asthma report 2011**. Paris, France: International Union Against Tuberculosis and Lung Disease, 2011.

ISAAC STEERING COMMITTEE. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **European Respiratory Journal**, v. 12, n. 2, p. 315–335, 1998.

JARVIS, D. et al. The association of family size with atopy and atopic disease. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 27, n. 3, p. 240–245, 1997.

KANO, M. et al. Longitudinal study of parental smoking habits and development of asthma in early childhood. **Preventive Medicine**, v. 54, n. 1, p. 94–96, 2012.

KIM, Y.-M. et al. Immunopathogenesis of Allergic Asthma: More Than the Th2 Hypothesis. **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v. 5, n. 4, p. 189, 2013.

KIT, B. K. et al. US Prevalence and Trends in Tobacco Smoke Exposure Among Children and Adolescents With Asthma. **Pediatrics**, v. 131, n. 3, p. 407–414, 2013.

KORN, S. et al. Severe and uncontrolled adult asthma is associated with vitamin D insufficiency and deficiency. **Respiratory Research**, v. 14, n. 1, p. 25, 2013.

KUDO, M.; ISHIGATSUBO, Y.; AOKI, I. Pathology of asthma. **Frontiers in Virology**, v. 4, p. 263, 2013.

LIM, R. H.; KOBZIK, L.; DAHL, M. Risk for Asthma in Offspring of Asthmatic Mothers versus Fathers: A Meta-Analysis. **PLoS ONE**, v. 5, n. 4, 2010.

LIMA, W. L. et al. Asthma and associated factors in students 13 and 14 years of age in São Luís, Maranhão State, Brazil. **Cadernos de Saúde Pública**, v. 28, n. 6, p. 1046–1056, 2012.

LIU, A. H.; SZEFLER, S. J. Advances in childhood asthma: Hygiene hypothesis, natural history, and management. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 111, n. 3, Supplement, p. S785–S792, 2003.

- LODGE, C. J. et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 42, n. 9, p. 1377–1385, 2012.
- MAHUT, B.; BEYDON, N.; DELCLAUX, C. Overweight is not a comorbidity factor during childhood asthma: the GrowthOb study. **European Respiratory Journal**, v. 39, n. 5, p. 1120–1126, 2011.
- MALLOL, J. et al. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Pediatric Pulmonology**, v. 30, n. 6, p. 439–444, 2000.
- MANNINO, D. M.; HOMA, D. M.; REDD, S. C. Involuntary smoking and asthma severity in children: data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. **Chest**, v. 122, n. 2, p. 409–415, 2002.
- MASOLI, M. et al. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee Report. **Allergy**, v. 59, n. 5, p. 469–478, 2004.
- MATRICARDI, P. M. Prevalence of atopy and asthma in eastern versus western Europe: why the difference? **Annals of Allergy, Asthma & Immunology**, v. 87, n. 6 Suppl 3, p. 24–27, 2001.
- MATRICARDI, P. M. et al. The asthma-obesity link in childhood: open questions, complex evidence, a few answers only. **Clinical and Experimental Allergy**, v. 37, n. 4, p. 476–484, 2007.
- MCCARVILLE, M. et al. Environmental tobacco smoke and asthma exacerbations and severity: the difference between measured and reported exposure. **Archives of Disease in Childhood**, 2013.
- MITCHELL, E. A. et al. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. **Thorax**, v. 67, n. 11, p. 941–949, 2012.
- MOHAMMAD, Y. et al. Impact of active and passive smoking as risk factors for asthma and COPD in women presenting to primary care in Syria: first report by the WHO-GARD survey group. **International Journal of COPD**, v. 8, p. 473–482, 2013.
- MORKJAROENPONG, V. et al. Environmental tobacco smoke exposure and nocturnal symptoms among inner-city children with asthma. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 110, n. 1, p. 147–153, 2002.
- NAFSTAD, P. et al. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. **Allergy**, v. 56, n. 4, p. 307–312, 2001.
- NASPITZ, C. K. et al. Sensitization to inhalant and food allergens in Brazilian atopic children by in vitro total and specific IgE assay. Allergy Project--PROAL. **Jornal de Pediatria**, v. 80, n. 3, p. 203–210, 2004.

NERMES, M. et al. Perinatal Pet Exposure, Faecal Microbiota, and Wheezy Bronchitis: Is There a Connection? **ISRN Allergy**, v. 2013, p. 1–6, 2013.

NICOLAOU, N.; SIDDIQUE, N.; CUSTOVIC, A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. **Allergy**, v. 60, n. 11, p. 1357–1360, 2005.

OWNBY, D. R.; JOHNSON, C. C.; PETERSON, E. L. Exposure to Dogs and Cats in the First Year of Life and Risk of Allergic Sensitization at 6 to 7 Years of Age. **JAMA**, v. 288, n. 8, p. 963–72, 2002.

PASTORINO, A. C. et al. Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil. **The Journal of Asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma**, v. 43, n. 9, p. 695–700, 2006.

PASTORINO, A. C. et al. Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 36, n. 1, p. 9–16, 2008.

PEARCE, N. et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Thorax**, v. 62, n. 9, p. 758–766, 2007.

PEARCE, N.; DOUWES, J. The Latin American exception: why is childhood asthma so prevalent in Brazil? **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. 319–321, 2006.

PEAT, J. K.; LI, J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 103, n. 1 Pt 1, p. 1–10, 1999.

PEPYS, J. Skin tests for immediate, type I, allergic reactions. **Proceedings of the Royal Society of Medicine**, v. 65, n. 3, p. 271–272, 1972.

PINGITORE, G.; PINTER, E. Environmental interventions for mite-induced asthma: a journey between systematic reviews, contrasting evidence, and clinical practice. **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, v. 45, n. 3, p. 74–77, 2013.

PRESCOTT, S. L. Effects of early cigarette smoke exposure on early immune development and respiratory disease. **Paediatric Respiratory Reviews**, v. 9, n. 1, p. 3–9; quiz 10, 2008.

RASTOGI, D. et al. Obesity-associated asthma in children: A distinct entity. **CHEST Journal**, v. 141, n. 4, p. 895–905, 2012.

REMES, S. T. et al. Dog exposure in infancy decreases the subsequent risk of frequent wheeze but not of atopy. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 108, n. 4, p. 509–515, 2001.

RONCHETTI, R. et al. Is the increase in childhood asthma coming to an end? Findings from three surveys of schoolchildren in Rome, Italy. **European Respiratory Journal**, v. 17, n. 5, p. 881–886, 2001.

ROSEN, L. J. et al. Parental Smoking Cessation to Protect Young Children: A Systematic Review and Meta-analysis. **PEDIATRICS**, v. 129, n. 1, p. 141–152, 2011.

ROTHMAN, K. J.; GREENLAND, S. Causation and causal inference in epidemiology. **Am J Public Health**, v. 95, n. S1, p. S144–S150, 2005.

SALES, I. R. et al. Associação dos polimorfismos nos genes da IL-4, IL-5, IL-13 e IL-10 e a asma infantil: uma revisão sistemática. 2012.

SARINHO, E. et al. There are more asthmatics in homes with high cockroach infestation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 37, n. 4, p. 503–510, 2004.

SBPT. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **J Bras Pneumol**, v. 38, n. Suplemento 2, 2012.

SCHMIDT, M. I. et al. Doenças crônicas não transmissíveis no Brasil: carga e desafios atuais. **www.thelancet.com**, v. 6736, n. 11, p. 61–74, 2011.

SCHVARTSMAN, C. et al. Parental smoking patterns and their association with wheezing in children. **Clinics**, v. 68, n. 7, p. 934–939, 2013.

SEARS, M. R. et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. **The New England Journal of Medicine**, v. 349, n. 15, p. 1414–1422, 2003.

SIMPSON, B. M. et al. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. **Clinical & Experimental Allergy**, v. 31, n. 3, p. 391–399, 2001.

SIROUX, V. et al. Identifying adult asthma phenotypes using a clustering approach. **European Respiratory Journal**, v. 38, n. 2, p. 310–317, 2011.

SOLÉ, D. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. **Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology: official organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana de Alergia e Inmunología**, v. 8, n. 6, p. 376–382, 1998.

SOLÉ, D. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. **Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology**, v. 11, n. 2, p. 123–128, 2001.

SOLÉ, D. et al. Prevalence of rhinitis and related-symptoms in schoolchildren from different cities in Brazil. **Allergologia et Immunopathologia**, v. 32, n. 1, p. 7–12, 2004.

SOLÉ, D. et al. 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. **Jornal de Pediatria**, v. 82, n. 5, p. 341–346, 2006.

SOLÉ, D. 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. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 53, n. 1, p. 13–21, 2007.

SOLÉ, D. et al. Is the prevalence of asthma and related symptoms among Brazilian children related to socioeconomic status? **The Journal of Asthma: official journal of the Association for the Care of Asthma**, v. 45, n. 1, p. 19–25, 2008.

SPOSATO, B. et al. Obesity can influence children's and adolescents' airway hyperresponsiveness differently. **Multidisciplinary Respiratory Medicine**, v. 8, n. 1, p. 60, 2013.

STIRBULOV, R.; BERND, L. A. G.; SOLÉ, D. IV diretrizes brasileiras para o manejo da asma. **J Bras Pneumol.**, v. 32, n. Supl 7, p. S447– S474, 2006.

STRACHAN, D. et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). **Pediatric Allergy and Immunology**, v. 8, n. 4, p. 161–176, 1997.

STRACHAN, D. P. Hay fever, hygiene, and household size. **British Medical Journal**, v. 299, n. 6710, p. 1259–1260, 1989.

STRACHAN, D. P. Family size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. **Thorax**, v. 55, n. Suppl 1, p. S2–S10, 2000.

STRACHAN, D. P.; COOK, D. G. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. **Thorax**, v. 53, n. 3, p. 204–212, 1998.

SUTHERLAND, E. R. et al. Vitamin D Levels, Lung Function, and Steroid Response in Adult Asthma. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 181, n. 7, p. 699–704, 2010.

TELENGA, E. D. et al. Inflammation and corticosteroid responsiveness in ex-, current- and never-smoking asthmatics. **BMC Pulmonary Medicine**, v. 13, n. 1, p. 58, 2013.

THORNE, P. S. et al. Endotoxin Exposure Is a Risk Factor for Asthma: The National Survey of Endotoxin in United States Housing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 172, n. 11, p. 1371–1377, 2005.

TORDAY, J. S.; REHAN, V. K. An epigenetic “smoking gun” for reproductive inheritance. **Expert Review of Obstetrics & Gynecology**, v. 8, n. 2, p. 99–101, 2013.

U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES. **The health consequences of involuntary exposure to tobacco smoke: a report of the Surgeon General**. Rockville, MD: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2006.

UPCHURCH, S.; HARRIS, J. M.; CULLINAN, P. Temporal changes in UK birth order and the prevalence of atopy. **Allergy**, v. 65, n. 8, p. 1039–1041, 2010.

- VAN SCHAYCK, C. P. The prevalence of asthma in children: a reversing trend. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 4, p. 647–650, 2005.
- VAN SCHAYCK, O. C. Global strategies for reducing the burden from asthma. **Primary Care Respiratory Journal: journal of the General Practice Airways Group**, v. 22, n. 2, p. 239–243, 2013.
- VAN STRIEN, R. T. et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 113, n. 5, p. 860–867, 2004.
- VIEIRA, M. C. et al. Hipersensibilidade a inalantes em adultos jovens que responderam o questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood. **Rev. Bras. Alerg. Immunopatol.**, v. 35, n. 5, p. 191, 2012.
- VON MUTIUS, E.; VERCELLI, D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. **Nature Reviews. Immunology**, v. 10, n. 12, p. 861–868, 2010.
- WEINBERG, E. G. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 105, n. 2 Pt 1, p. 224–231, 2000.
- WEINMAYR, G. et al. Atopic Sensitization and the International Variation of Asthma Symptom Prevalence in Children. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 176, n. 6, p. 565–574, 2007.
- WEITZMAN, M. et al. Maternal smoking and childhood asthma. **Pediatrics**, v. 85, n. 4, p. 505–511, 1990.
- WHATLING, J. Childhood asthma and passive smoking. **Nursing Standard (Royal College of Nursing - Great Britain)**, v. 8, n. 46, p. 25–27, 1994.
- WHO. Reducing risks, Promoting Healthy Life. 2002.
- WICKENS, K. et al. The magnitude of the effect of smaller family sizes on the increase in the prevalence of asthma and hay fever in the United Kingdom and New Zealand. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 104, n. 3 Pt 1, p. 554–558, 1999.
- WILLIAMS, H. et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v. 103, n. 1 Pt 1, p. 125–138, 1999.
- WONG, G. W. K. et al. Individual allergens as risk factors for asthma and bronchial hyperresponsiveness in Chinese children. **European Respiratory Journal**, v. 19, n. 2, p. 288–293, 2002.
- YAMADA, E. et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. **Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology**, v. 12, n. 1, p. 34–41, 2002.

## ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO ESCRITO PADRÃO (QE)

Preencha o espaço indicado com seu nome, escola e data de nascimento. Se você cometer um erro nas respostas de escolha simples, circule os parênteses e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção, a menos que seja instruído para o contrário.

Escola: \_\_\_\_\_

Data de hoje: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Seu nome: \_\_\_\_\_

Sua Idade: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

Assinale todas as suas respostas até o final do questionário)

Sexo: ( ) Masculino ( ) Feminino

Escolaridade da mãe: ( ) Primeiro Grau ( ) Segundo Grau ( ) Faculdade

Nível sócio-econômico: ( Renda Familiar)

( ) Até 1 salário mínimo ( ) Mais de 5 a 10 salários mínimos

( ) Mais de 1 a 2 salários mínimos ( ) Mais de 10 salários mínimos

( ) Mais de 2 a 5 salários mínimos

### Módulo Asma

1. Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?

( ) Sim ( ) Não

Se você respondeu **não**, passe para a questão número 6.

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve sibilos (chiado no peito)?

( ) Sim ( ) Não

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

Nenhuma crise ( )

1 a 3 crises ( )

4 a 12 crises ( )

mais de 12 crises ( )

4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu 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 você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

( ) Sim ( ) Não

6. Alguma vez na vida você já teve asma?

( ) Sim ( ) Não

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

( ) Sim ( ) Não

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

( ) Sim ( ) Não

**Módulo Rinite**

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando você não estava gripado ou resfriado

1. Alguma vez na vida você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução 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, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava gripado ou com resfriado?

( ) Sim ( ) Não

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 isto 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 você teve rinite?

( ) Sim ( ) Não

**Módulo Eczema Atópico**

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

( ) Sim ( ) Não

Se a resposta foi **não**, passe para a questão 6.

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

( ) Sim ( ) Não

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?

( ) Sim ( ) Não

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

( ) Sim ( ) Não

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, você 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 ( )

6. Alguma vez na vida você teve eczema?

( ) Sim ( ) Não

## ANEXO 2 – QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

## QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

DATA DO PREENCHIMENTO ...../...../.....

NOME DO ALUNO:.....

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

Senhores Pais ou Responsável,

Agradeço sua participação neste estudo sobre as doenças alérgicas na cidade de Aracaju e os dados deste questionário são de grande importância para conhecermos melhor as causas do grande aumento dessas doenças em nosso meio.

Preencha todas as questões abaixo e peça nossa ajuda caso precise tirar dúvidas.

## Dados Pessoais

## 1. Qual o peso de nascimento do seu filho?

- Menos de 1500g   
 1500 a 1999 g   
 2000 a 2499 g   
 2500 a 3499 g   
 mais de 3500 g   
 não sabe

## 2. O seu filho nasceu na data provável do parto?

- Sim   
 Não, mais de 3 semanas antes   
 Não, mais de 3 semanas depois   
 Não sabe

## 3. Seu filho é gêmeo

- Sim   
 Não

## 4. Seu filho foi amamentado no peito?

- Sim   
 Não

Se Sim, por quanto tempo?

- Menos de 6 meses   
 6 a 12 meses   
 Mais de um ano

Se Sim, por quanto tempo ele mamou só o peito sem outros alimentos ou sucos?

- Menos de 2 meses   
 2 a 4 meses   
 5 a 6 meses   
 mais de 6 meses

## 5. Seu filho tem irmãos ou irmãs mais velhos?

- Sim  Quantos?.....  
 Não

## 6. Seu filho tem irmãos mais novos que ele?

- Sim  Quantos? .....  
 Não

## 7. Seu filho foi à creche ou berçário?

- Não   
 Sim

Se Sim, a partir de que idade?

\_\_\_\_\_anos

## 8. Seu filho foi ao jardim de infância?

- Não   
 Sim

Se Sim, a partir de que idade? \_\_\_\_\_anos

## Doenças e Imunizações

## 9. A mãe/pai da criança tiveram alguma das seguintes doenças? (pode assinalar mais de uma)

	MÃE	PAI
Asma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Rinite alérgica	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eczema	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## 10. O seu filho foi vacinado contra alguma dessas doenças?

Coqueluche (isolada ou associada ao tétano e difteria)

Sim  idade \_\_\_\_\_ Não 

Sarampo (isolado ou associado Caxumba e Rubéola)

Sim  idade \_\_\_\_\_ Não 

Tuberculose/BCG

Sim  idade \_\_\_\_\_ Não 

## 11. Seu filho teve alguma dessas doenças?

Sarampo

Sim  Idade \_\_\_\_\_ Não

## Anexo 2 - continuação

Coqueluche  
 Sim  Idade \_\_\_\_\_ Não   
 Tuberculose  
 Sim  Idade \_\_\_\_\_ Não   
 Verminose  
 Sim  Idade \_\_\_\_\_ Não

**Sua Casa**

Nessa seção perguntamos o número de crianças presentes na casa da criança. Para cada questão forneça respostas sobre a casa onde a criança vive no presente e onde a criança viveu durante o primeiro ano de vida (Em caso de mudança, por favor, escolha o local onde a criança passou a maior parte da sua vida durante o primeiro ano de vida). Não deixe de assinalar as duas colunas.

**12. O seu filho divide ou dividiu o quarto com alguém?**

	No presente	No primeiro ano
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
quantos	_____	_____

**13. Quais dos seguintes animais foram mantidos no interior de sua casa?**

	No presente	No primeiro ano
Cão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro animal de pelo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pássaros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**14. Seu filho teve contato, pelo menos uma vez por semana, com algum desses animais, fora de sua casa?**

	No presente	No primeiro ano
Cão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gato	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Animais em fazenda	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**15. A mãe da criança fumou ou fuma?**

	Hoje	Primeiro ano	Na gestação
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**16. Alguém fuma dentro da casa da criança?**

Sim  Não

Se Sim, quantos cigarros no total são fumados ao dia na casa da criança?

(exemplo: mãe fuma 4 cig. + pai fuma 5 + outros fumam 3 = 12 cigarros)

Menos de 10 cigarros   
 10-20 cigarros   
 Mais de 20 cigarros

**17. Qual combustível é utilizado para cozinhar?**

	No presente	No primeiro ano
Eletricidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carvão ou lenha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**18. Como é ou foi aquecido o quarto do seu filho?**

	Hoje	No primeiro ano
Um fogão ou boiler dentro da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Mais de um fogão, forno, ou boiler	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Aquecedor fora da casa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem aquecimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**19. Que combustível é usado para o aquecimento? (assinale mais de uma se for o caso)**

	No presente	No primeiro ano
Gás	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Óleo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Eletricidade	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carvão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Lenha	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Qual? \_\_\_\_\_

**20. A casa da criança tem algum sistema de refrigeração?**

	No presente	No primeiro ano
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**21. A casa da criança tem mancha de umidade nas paredes ou no teto?**

	No presente	No primeiro ano
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

**22. A casa da criança tem mofo visível nas paredes ou teto?**

	No presente	No primeiro ano
Sim	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Não	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

## Anexo 2 - continuação

23. Que tipo de forração há no quarto de dormir da criança?

	No presente	No primeiro ano
Carpete ajustado	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Carpete solto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Chão descoberto	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

24. Que tipo de janela há no quarto de dormir da criança? (assinale mais de uma se for o caso)

	No presente	No primeiro ano
Vidro único	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Janela secundária	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Unidade selada com duplo vidro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem janelas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

25. Que tipo de travesseiro o seu filho usa ou usou?

	No presente	No primeiro ano
Espuma	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Fibra sintética	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem travesseiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

26. Que tipo de roupas de cama seu filho usa ou usou?

	No presente	No primeiro ano
Acolchoado sintético	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Acolchoado de penas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Colcha/manta	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outros materiais	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

27. Você fez alguma mudança em sua casa por que seu filho tem asma?

Removeu animais	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Que idade tinha seu filho?	_____	
Parou/reduziu fumar	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Que idade tinha seu filho?	_____	
Trocou travesseiros	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Que idade tinha seu filho?	_____	
Trocou roupas de cama	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Que idade tinha seu filho?	_____	
Trocou o revestimento do piso?	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Que idade tinha seu filho?	_____	
Outras mudanças	Sim <input type="checkbox"/>	Não <input type="checkbox"/>
Que idade tinha seu filho?	_____	
Descreva	_____	

28. Como você descreve a vizinhança da sua casa?

	No presente	No primeiro ano
Rural, espaços abertos ou campos ao redor	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subúrbio com muitos parques ou jardins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Subúrbio com poucos parques e jardins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Urbana sem parques ou jardins	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

29. Fora da escola, quantas vezes seu filho brinca ou faz exercícios até cansar e/ou suar?

Todos os dias	<input type="checkbox"/>
4-6 vezes por semana	<input type="checkbox"/>
2-3 vezes por semana	<input type="checkbox"/>
uma vez por semana	<input type="checkbox"/>
uma vez ao mês	<input type="checkbox"/>
menos de uma vez ao mês	<input type="checkbox"/>

30. Quantas vezes (em média) seu filho consome os alimentos?

	Nunca	< 1x/sem	1-2x/sem	3-6x/sem	1x/d
Carne	<input type="checkbox"/>				
Peixe	<input type="checkbox"/>				
Frutas frescas	<input type="checkbox"/>				
Vegetais crus	<input type="checkbox"/>				
Vegetais cozidos	<input type="checkbox"/>				
Suco de fruta	<input type="checkbox"/>				
Refrigerantes	<input type="checkbox"/>				

31. Quem respondeu esse questionário?

Pai	<input type="checkbox"/>
Mãe	<input type="checkbox"/>
Outra pessoa	<input type="checkbox"/>

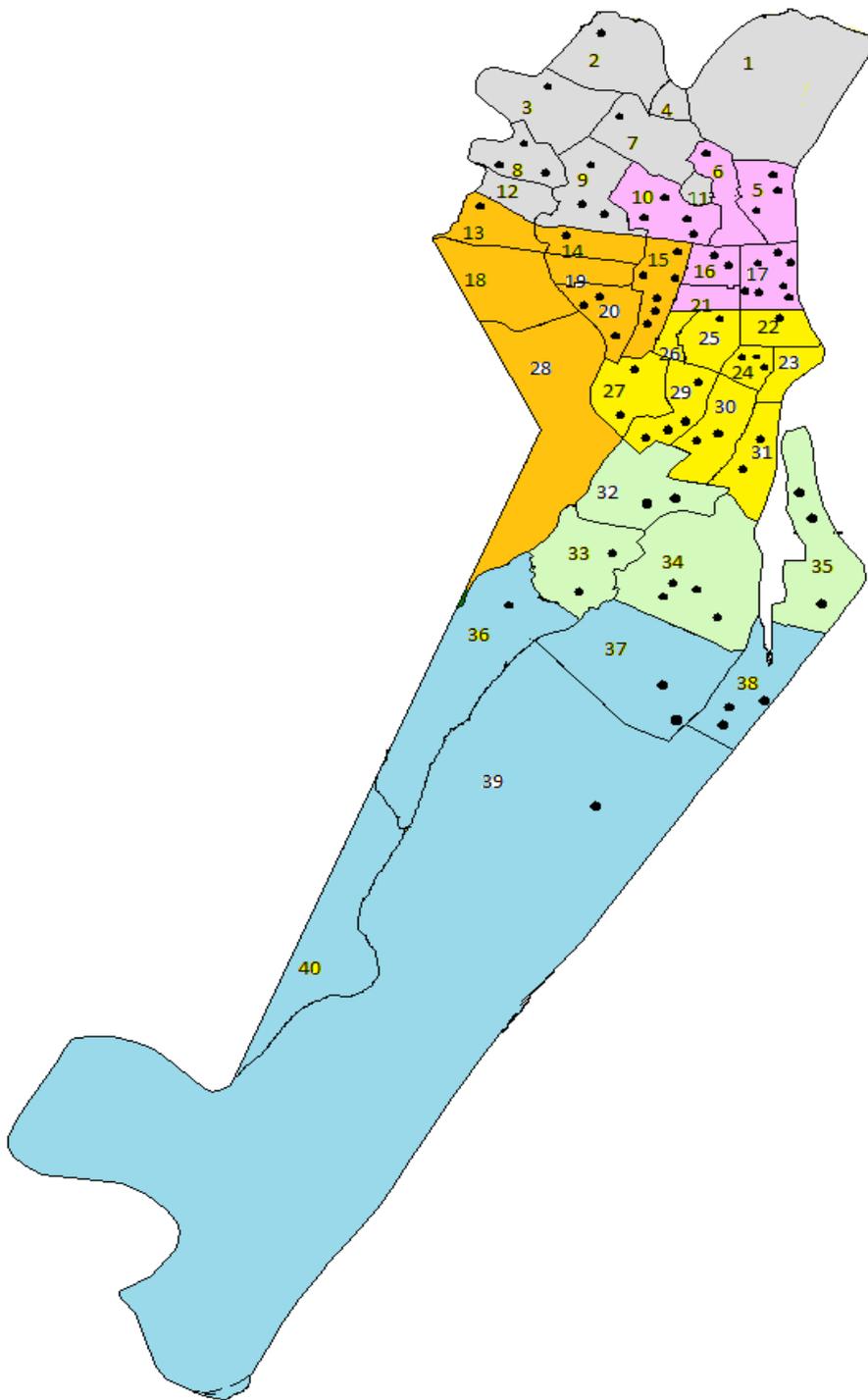
32. Qual o endereço da residência da criança?

\_\_\_\_\_

33. Qual o CEP da residência de seu filho?

\_\_\_\_\_

### ANEXO 3 – MAPA COM LOCALIZAÇÃO DAS ESCOLAS



• LOCALIZAÇÃO APROXIMADA DAS ESCOLAS

- 01-Porto Dantas
- 02-Lamarão
- 03-Soledade
- 04-Japãozinho
- 05-Industrial
- 06-Santo Antonio
- 07-Cidade Nova
- 08-Bugio
- 09-Santos Dumont
- 10-Dezoito do Forte
- 11-Palestina
- 12-Jardim Centenário
- 13-Olaria
- 14-José Conrado de Araújo
- 15-Siqueira Campos
- 16-Getúlio Vargas
- 17-Centro
- 18-Capucho
- 19-Novo Paraíso
- 20-América
- 21-Cirurgia
- 22-São José
- 23-Treze de Julho
- 24-Salgado Filho
- 25-Suissa
- 26-Pereira lobo
- 27-Ponto Novo
- 28-Jabotiana
- 29-Luzia
- 30-Grageru
- 31-Jardins
- 32-Inácio Barbosa
- 33-São Conrado
- 34-Farolândia
- 35-Coroa do Meio
- 36-Santa Maria
- 37-Aeroporto
- 38-Atalaia
- 39-Zona de Expansão
- 40-17 de Março

DISTRITO 1  DISTRITO 2  DISTRITO 3  DISTRITO 4  DISTRITO 5  DISTRITO 6

## ANEXO 4 – Termo de Consentimento referente ao Questionário Escrito (QE)

### Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Prezados alunos, pais ou responsáveis

As doenças alérgicas atingem um grande número de crianças e vem aumentando nos últimos anos em nosso meio. Estamos realizando um estudo para pesquisar a presença de doenças alérgicas entre escolares da ....., da cidade de Aracaju. Será pedido para os alunos de 13 a 14 anos responderem um questionário escrito sobre essas doenças e em uma segunda fase do estudo ele poderá ser escolhido para fazer alguns testes de alergia na pele. Esses testes causam desconforto leve como coceira no local do teste. 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 atentamente o teor deste consentimento livre e esclarecido, eu \_\_\_\_\_ *Nome do responsável (letra de forma)* declaro que entendi todas informações fornecidas sobre a participação de meu filho/filha\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_ *Nome do aluno/aluna (em letra de forma)* na pesquisa.

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

Aracaju,..... de ..... de .....

---

Dr. .... (nome do pesquisador)

---

Paciente

---

Responsável

## ANEXO 5 – Termo de Consentimento para aplicação do Questionário Complementar (QC)

### Termo de Consentimento livre e Esclarecido

**Título do projeto: Caracterização da asma de adolescentes identificados pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Prevalência de sensibilização a aeroalérgenos e identificação de fatores de risco para asma e doenças alérgicas.**

Estas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, composto por duas partes. Esta primeira visa determinar entre adolescentes identificados como tendo asma e outros sem asma: a) frequência de sensibilização alérgica a alérgenos inalados, b) avaliar a exposição a fatores ambientais e alimentares, no primeiro ano e último ano de vida, c) determinar a importância dos diferentes fatores ambientais documentados na expressão da asma e d) identificar os principais fatores de risco envolvidos na sensibilização alérgica e na expressão da asma. O estudo consiste na realização de testes cutâneos de alergia nos adolescentes e no preenchimento de questionário pelos pais e/ou responsáveis pelos adolescentes, não havendo riscos associados a tais procedimentos. O teste cutâneo alérgico será realizado por médico habilitado e a sua interpretação será feita após 20 minutos da aplicação dos alérgenos. Uma gota de cada alérgeno será colocada na superfície interna do antebraço e serão penetradas por uma lanceta descartável de ponta romba. Os testes podem ocasionar irritação superficial da pele e discreta coceira no local. A identificação de alergia até então não diagnosticada permitirá a orientação do escolar no sentido de evitá-lo e com possível melhora do quadro clínico. Caso haja interesse nossa instituição disponibilizará tratamento na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica do Depto Pediatria para os participantes. Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é a **Dra Jackeline Motta Franco** que pode ser encontrada no seguinte endereço: **Av. Jorge Amado, 1338, Ap 902 Jardins, CEP: 49025-330, Telefone: 99886215**. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o **Comitê de Ética em Pesquisa (CEP): Av. Claudio Batista sn – Sanatório – CEP 49060-100, 21081811, FAX: 21064100 – E-mail: jgmcosta@infonet.com.br** Você poderá a qualquer momento retirar este consentimento e seu(sua) filho(a) deixar de participar do estudo, sem prejuízo à continuidade do tratamento que, eventualmente, tenha sido iniciado na Instituição. As informações obtidas serão analisadas em conjunto com as das demais crianças/adolescentes não sendo divulgada a identificação de nenhum participante, ficando assim garantido o direito de confidencialidade. Você terá direito, também, a informações sobre os resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. O pesquisador se compromete a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa. Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li descrevendo o estudo "Caracterização da asma de adolescentes identificados pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Prevalência de sensibilização a aeroalérgenos e identificação de fatores de risco para asma e doenças alérgicas". **Eu discuti com a Dra Jackeline Motta Franco sobre a minha decisão em participar nesse estudo.** Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

-----  
Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

-----  
Assinatura da testemunha

Data / /

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

-----  
Data / /

# APÊNDICE 1

## COMPROVAÇÃO DE SUBMISSÃO AO PERIÓDICO

The screenshot shows the Elsevier Editorial System (EES) interface in a Firefox browser. The page title is "Allergologia et immunopathologia". The user is logged in as "sergioluoli@hotmail.com". The page displays "Submissions Being Processed for Author sergio luiz oliveira santos, m.d." with one submission listed in a table.

Action	Manuscript Number	Title	Initial Date Submitted	Status Date	Current Status
<a href="#">Action Links</a>		ASTHMA IN ADOLESCENTS - PREVALENCE EVOLUTION, ASSOCIATED FACTORS AND SENSITIZATION PROFILE	Feb 07, 2014	Feb 07, 2014	New submission

Page: 1 of 1 (1 total submissions) Display 10 results per page.

<< Author Main Menu

Help | Privacy Policy | Terms and Conditions | About Us Copyright © 2014 Elsevier B.V. All rights reserved. Cookies are set by this site. To decline them or learn more, visit our Cookies page.

## APÊNDICE 2

### ASTHMA IN ADOLESCENTS - PREVALENCE EVOLUTION, ASSOCIATED FACTORS AND SENSITIZATION PROFILE

Asthma prevalence evolution and risk factors

Authors: SERGIO SANTOS (1) / JACKELINE MOTTA-FRANCO (2) / IKARO BARRETO (3) / DIRCEU SOLÉ (4) / RICARDO GURGEL (5)

(1) *Master in Health Science, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil*

(2) *University Hospital, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil*

(3) *Department of Statistics, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil.*

(4) *Department of Paediatrics, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil*

(5) *Department of Medicine, Federal University of Sergipe, Aracaju, Brazil*

SERGIO LUIZ DE OLIVEIRA SANTOS

[sergioluoli@hotmail.com](mailto:sergioluoli@hotmail.com)

Mailing address: Rua João Mota dos Santos, 950 casa35 – Aruana / Aracaju – Sergipe – Brasil, CEP: 49004-021.

#### **Ethical disclosure:**

**Protection of human and animal subjects.** The authors declare that procedures followed were in accordance with the regulations of the responsible Clinical Research Ethics Committee and in accordance with those of the World Medical Association and the Helsinki Declaration.

**Confidentiality of Data:** The authors declare that they have followed the protocols of their work centre on the publication of the patient data and that all the patients included in the study have received sufficient information and have given their informed consent in writing to participate in that study.

**Right to privacy and informed consent:** the authors have obtained the informed consent of the patients and/or subjects mentioned in the article. The author for correspondence is in possession of this document.

## ASTHMA IN ADOLESCENTS - PREVALENCE EVOLUTION, ASSOCIATED FACTORS AND SENSITIZATION PROFILE

### ABSTRACT

**Introduction:** Using ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) methodology, this study aimed to estimate the current asthma prevalence and to determine factors associated with allergic sensitization profile, fundamental data profiling to better understand the epidemiology of this disease. **Methods:** Through ISAAC's validated questionnaires and allergy testing, asthma prevalence and analysis of associated risk factors were determined. Data were collected in a cross-sectional study from 3,009 students aged 13-14 years randomly selected in order to define prevalence and 430 of them underwent to risk factors analyzes and skin prick tests with aeroallergens. For univariate and multivariate analyzes of possible factors associated with asthma, a modified Poisson regression with definition of prevalence ratio (PR) was used. **Results:** The prevalence of asthma in Aracaju was 12.8%, lower when compared with 2005 data (18.7%). Factors "presence of dog outside the residence" (RR=0.93; 95%CI=0.88-0.98;  $p=0.018$ ) and "presence of older sibling" (RR=0.94; 95%CI=0.91-0.98;  $p=0.005$ ) were considered as protective and the factor "presence of smokers in the residence" (RR=1.04; 95%CI=1.00-1.09;  $p=0.039$ ) was considered as risk. **Conclusions:** The current prevalence data were significantly smaller than the later ISAAC figures in Aracaju and tobacco smoking continues to be related to asthma occurrence. Other associations infer some agreement with the Hygiene Hypothesis.

**KEYWORDS:** Asthma; ISAAC; Prevalence; Protection, Risk Factors; Sensitization.

## INTRODUCTION

Asthma is a very common disease with approximately 300 million people affected worldwide and there are expectations that 100 million more will increase this quota by 2025 if the tendency of the last decade is maintained (1,2). In Brazil, asthma affects approximately 20 million people, being responsible for 5-10% of deaths from respiratory causes and for 160,000 hospitalizations in 2011 in the Brazilian Unified Health System (3,4).

In the early 90s, the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* – ISAAC was created, being the first large scale international multicenter study which allowed to demonstrate, through a standardized and reproducible method, asthma prevalence worldwide in the 6-7 and 13-14 years age groups (5-8).

Asthma prevalence and its evolution in countries around the world show different realities. Such data should not be analyzed only considering the level of allergic sensitization or climate conditions, since this type of analysis is superficial and outdated (9-11). Worldwide, between ISAAC's Phases I and III among adolescents, there was significant annual variation of asthma prevalence in 82 centers (77%), with 42 registering an increase in its rates. More specifically in Latin America, seven centers detected an increased prevalence, three detected a decrease and five remained stable (9). Brazil has demonstrated an overall decrease in prevalence between these two Phases of the ISAAC (12).

To better know and understand why there is a great variability in asthma prevalence worldwide, it is recommended to perform a risk factors' analysis (5). Aracaju demonstrated, during the first participation in ISAAC Phase III in the adolescent group, a high prevalence of current asthma and the second highest rate of severe asthma among Brazilian centers, consequently higher when compared to national and global levels (8,13).

Therefore, there is special interest in understanding the reason for these divergent indices and how it evolved, which led us to re-conduct this study in Aracaju, in order to estimate the current

prevalence and factors associated with asthma as well as to know the local sensitization profile to aeroallergens.

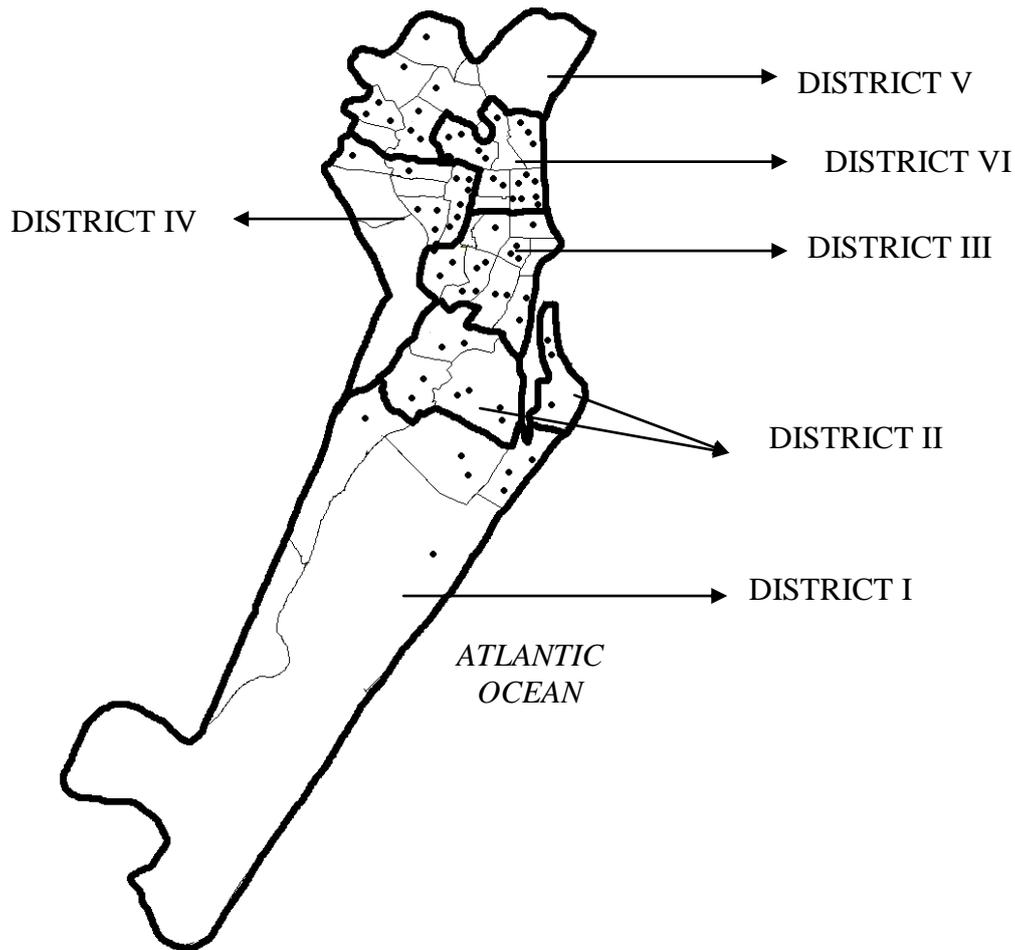
## **MATERIALS AND METHODS**

Aracaju is the capital of Sergipe state, located on the northeastern coast of Brazil. It has hot and humid climate, annual average temperature of 26°C and a population of 571,149 inhabitants (14).

The ISAAC protocol was applied for the second time in this city, following exactly the original criteria (5) and without any adaptations to the written and supplementary questionnaires (SQ), translated and validated for Brazilian language and culture (15). Four questions were used to determine the prevalence of cumulative asthma (wheezing ever in life?), current asthma (wheezing in the last 12 months?), physician-diagnosed asthma (presence of asthma ever in life?) and severe asthma (impaired speech due to wheezing in the last 12 months?). This was an analytical, observational cross-sectional study.

### **Data collection and studied population**

Data were collected from 13-14 years students from schools in Aracaju, with proportional distribution among health districts defined by the Municipal Health Secretariat (Figure 1). Seventy schools were selected randomly and 3,009 students participated in the first part of the study. They answered the ISAAC written questionnaire (WQ) in classroom from November 2011 to June 2012 and it was used for establish the prevalence of asthma-related symptoms. After, in the second part, a sample of these adolescents were randomly selected in 35 schools (72 with current asthma and 358 non-asthmatics) and were evaluated by skin prick tests (SPT) with aeroallergens and their parents/guardians answered the ISAAC-SQ (from September 2012 to June 2013).



**Figure 1:** Aracaju map, divided in six health districts, showing 70 selected schools location - 2013.

There was a prior authorization of public schools by their administrators and of private schools by their directors. Informed consent forms were signed by parents/guardians' adolescents in both parts of study.

#### **Use of instruments**

The second question of the ISAAC's WQ (wheezing in the last 12 months?) was used, for being the most sensitive, in order to establish the asthma prevalence and its response was correlated with the variables listed in SQ.

The variables studied in association with asthma were: perinatal conditions; breastfeeding; hygiene conditions; contact with other animals and children inside or outside the residence; personal immunization history; personal and family history of allergic diseases; exposure to air pollutants or tobacco; amount of inhabitants in the same residence; residence features; characteristic surrounding the residence; adolescent nutritional information; and sensitization to aeroallergens.

All SPT were performed by S.L.O.S. according to the Pepys's modified puncture technique (16) and included the following allergens: *D. pteronyssinus*, *B. tropicalis*, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana*, dog dander, cat dander, mixed grass pollen and mixed moulds, in addition to positive and negative controls - supplied by Immunotech® (FDA Allergenic) supported by FAPESP-PPSUS (process # 2009-5303-5). A mean wheal diameter greater than 3mm was definite as positive. This study had prior approval from the Federal University of Sergipe Research Ethics Committee (CAEE n. 0001.0.107.107-11).

### **Statistical analysis**

An extensive association and correlation analysis between the presence of current asthma and the variables was conducted. Between nominal variables, the Pearson's chi-square ( $\chi^2$ ) test was used; and between nominal and ordinal the Spearman's  $\rho$  was applied. From this analysis, variables with  $p < 25\%$  were selected in order to obtain a more robust univariate analysis using a modified Poisson regression, more reliable for this type of data collection. Of these, the ones with values below 25% were evaluated through multivariate analysis by Backward Stepwise. SPSS software version 17 was used.

The variables relating to contact with tobacco, parental allergic history and the presence of sensitization to aeroallergens were included until the final stages of analysis, regardless of the  $p$ -value. Variables with  $p < 5\%$  were considered significant regarding asthma, associated with risk or protection.

## RESULTS

In the first part (n = 3,009 students), the asthma prevalence in Aracaju was 12.8% and showed a significant decrease ( $p < 0.0001$ ) when compared to that observed in 2005 (18.7%, ISAAC Phase III). Since Phase III there was also a significant decrease in local evolution for cumulative, physician-diagnosed and severe asthma (Table 1).

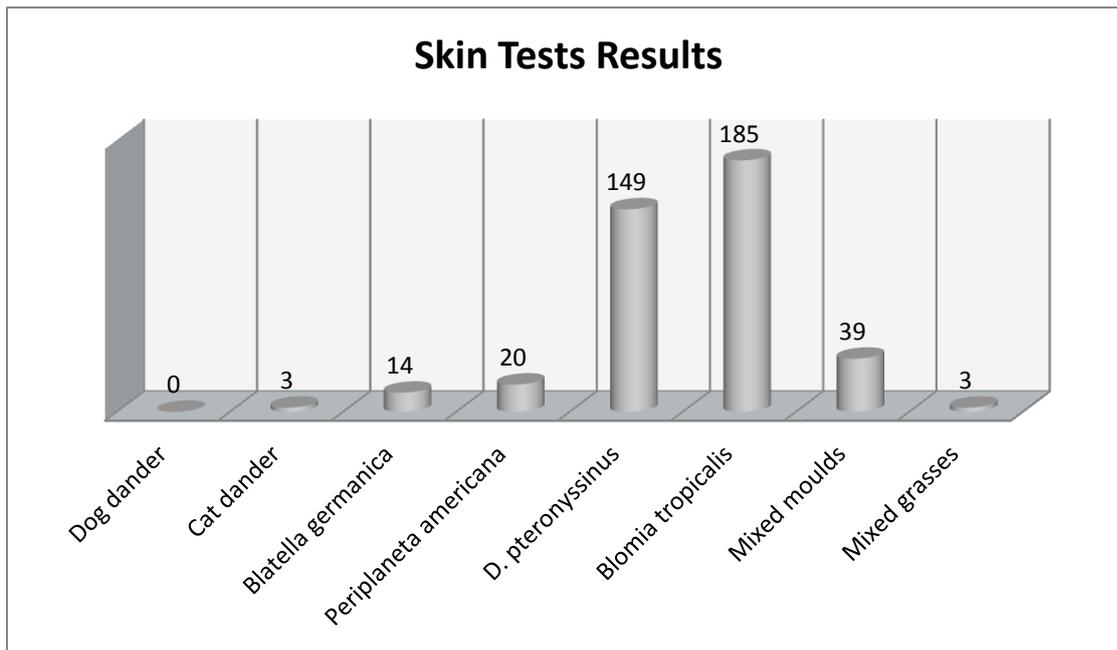
**Table 1.** Evolution of prevalence of asthma-related symptoms among adolescents in Aracaju, 2005 and 2013.

Questions	ISAAC Editions		p-value ( $\chi^2$ )
	2005 n=3,043 (%)	2013 n=3,009 (%)	
Wheezing ever in life?	1,010 (33.2)	763 (25.3)	< 0.0001
Wheezing in the last 12 months?	568 (18.7)	385 (12.8)	< 0.0001
Impaired speech due to wheezing in the last 12 months?	206 (6.8)	109 (3.6)	<0.0001
Asthma ever in life?	468 (15.4)	382 (12.7)	0.003

The second part involved 430 students, of whom 377 (87.7%) performed the SPT with aeroallergens. There was no significant difference ( $p=0.585$ ) in the frequency of positive SPT regarding current asthmatics (34 or 57.6%) and non-asthmatics (171 or 53.8%). Thereafter, 172 (45.6%) adolescents had negative SPT to all aeroallergens tested.

However, there was a positive association between positive SPT and cumulative prevalence of asthma ( $p=0.039$ ) and of physician-diagnosed asthma ( $p=0.001$ ). None isolated allergen was significantly associated with current asthma.

There was positivity in three students to cat dander, three to mixed grasses pollens, 14 to *Blatella germanica*, 20 to *Periplaneta americana*, 39 to mixed moulds, 149 to *Dermatophagoides pteronissinus* and 185 to *Blomia tropicalis*. Figure 2 resumes the frequency of positive SPT among all adolescents.



**Figure 2.** Adolescents with positive skin prick tests according to the aeroallergen evaluated, Aracaju, 2012-3.

In analyzing the association with risk and / or protection all the variables inherent to SQ questions were considered, in addition to positive allergy tests. Each variable was correlated to the presence of wheezing in the last 12 months. The analysis of factors associated with current asthma is presented in Table 2.

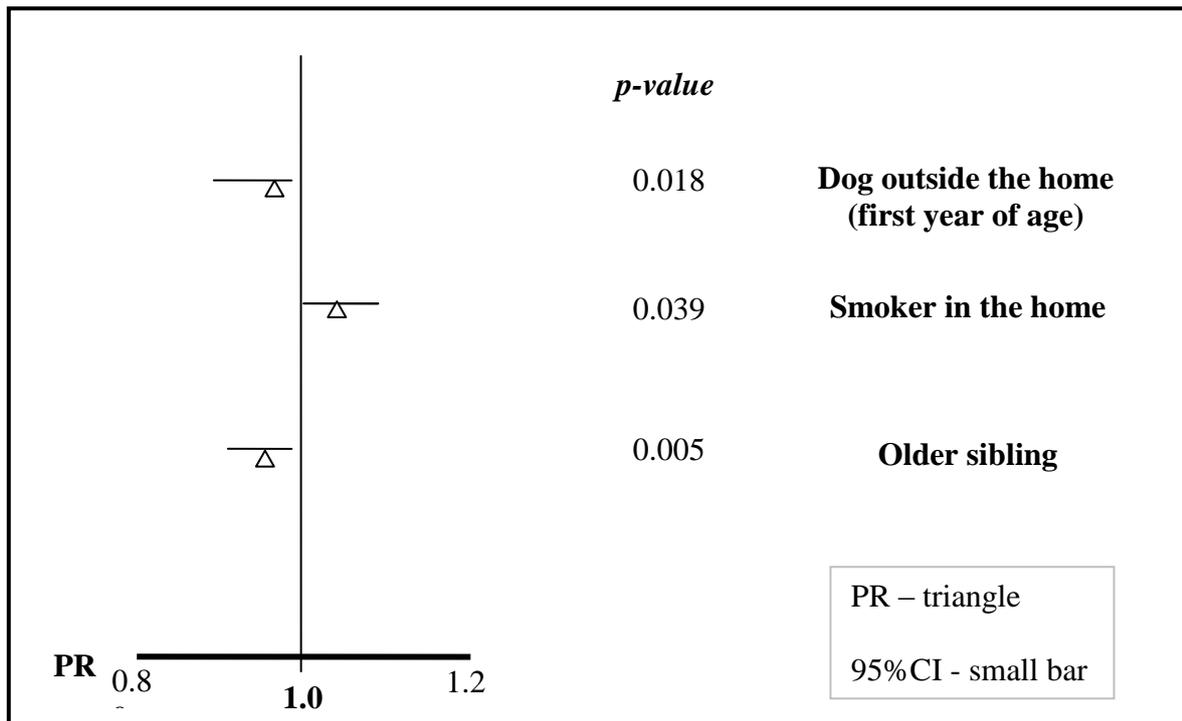
**Table 2.** Variables included in the univariate analysis with corresponding *p*-value, prevalence ratio (PR) and 95% confidence intervals (95%CI). Adolescents from Aracaju, 2013.

Analyzed questions (Univariate)	PR	95%CI	<i>p</i>
<b>3- Is your child a twin?</b>	<b>0.90</b>	<b>0.78 – 1.04</b>	<i>p</i> = <b>0.184</b>
<b>4- Was your child ever breastfed?</b>	<b>0.94</b>	<b>0.90 – 0.99</b>	<i>p</i> = <b>0.016</b>
<b>5- Does your child have any older sibling?</b>	<b>0.95</b>	<b>0.92 – 0.99</b>	<i>p</i> = <b>0.021</b>
9.1- Father with asthma?	1.01	0.92 - 1.10	<i>p</i> = 0.830
<b>9.2- Father with rhinitis?</b>	<b>0.96</b>	<b>0.90 – 1.02</b>	<i>p</i> = <b>0.199</b>
9.3- Father with eczema?	0.81	0.51 – 1.29	<i>p</i> = 0.393
9.4- Mother with asthma?	0.97	0.90 – 1.03	<i>p</i> = 0.364
9.5- Mother with rhinitis?	0.98	0.93 – 1.03	<i>p</i> = 0.424
9.6- Mother with eczema?	0.90	0.72 – 1.13	<i>p</i> = 0.404
<b>11.4- Did your child already have worm infection?</b>	<b>0.97</b>	<b>0.92 – 1.01</b>	<i>p</i> = <b>0.210</b>
<b>12.2- Shared a bedroom with someone (1<sup>st</sup> year)?</b>	<b>0.96</b>	<b>0.92 – 1.005</b>	<i>p</i> = <b>0.084</b>
<b>12.4- Shared a bedroom with several people (1<sup>st</sup> year)?</b>	<b>0.96</b>	<b>0.92 – 1.000</b>	<i>p</i> = <b>0.051</b>
<b>14- Dog outside the home (nowadays)?</b>	<b>1.02</b>	<b>0.98 – 1.06</b>	<i>p</i> = <b>0.249</b>
<b>14- Dog outside the home (1<sup>st</sup> year)?</b>	<b>0.93</b>	<b>0.88 – 0.98</b>	<i>p</i> = <b>0.019</b>
15- Mother smoke (nowadays)?	1.01	0.94 - 1.08	<i>p</i> = 0.690
<b>15- Mother smoked (1<sup>st</sup> year)?</b>	<b>1.05</b>	<b>0.98 - 1.12</b>	<i>p</i> = <b>0.166</b>
15- Mother smoked during pregnancy?	1.01	0.93 - 1.11	<i>p</i> = 0.685
<b>16- Does anybody smoke inside the child's home?</b>	<b>1.04</b>	<b>0.99 – 1.08</b>	<i>p</i> = <b>0.070</b>
17.2- Cook with gas presently?	1.08	0.93 – 1.26	<i>p</i> = 0.276
<b>17.3- Cook with coal/wood presently?</b>	<b>0.81</b>	<b>0.58 – 1.13</b>	<i>p</i> = <b>0.224</b>
<b>21- Damp spot on the walls (1<sup>st</sup> year)?</b>	<b>0.96</b>	<b>0.91 – 1.01</b>	<i>p</i> = <b>0.122</b>

22- Visible moulds or fungus on the walls (1 <sup>st</sup> year)?	0.95	0.89 – 1.03	<i>p</i> = 0.259
<b>23- Fitted carpet in the bedroom (1<sup>st</sup> year)?</b>	<b>1.06</b>	<b>0.98 – 1.14</b>	<i>p</i> = <b>0.121</b>
<b>23- Loose carpet in the bedroom (1<sup>st</sup> year)?</b>	<b>1.05</b>	<b>0.98 – 1.13</b>	<i>p</i> = <b>0.160</b>
23- Bare floor (1 <sup>st</sup> year)?**	1	----	----
30.1- Eat meat >2 times a week?	1.00	0.97 – 1.05	<i>p</i> = 0.658
TEST- Dog dander*	NP	NP	NP
<b>TEST- Cat dander</b>	<b>1.08</b>	<b>1.06 – 1.10</b>	<i>p</i> = <b>0.000</b>
<b>TEST- BLATELLA</b>	<b>0.88</b>	<b>0.76 – 1.03</b>	<i>p</i> = <b>0.129</b>
<b>TEST- PERIPLANETA</b>	<b>0.91</b>	<b>0.81 - 1.03</b>	<i>p</i> = <b>0.162</b>
TEST- DERMATOPHAGOIDES PTERONISSINUS	0.98	0.94 – 1.02	<i>p</i> = 0.445
TEST- BLOMIA TROPICALIS	1.01	0.97 – 1.05	<i>p</i> = 0.579
TEST- FUNGI	1.01	0.95 – 1.08	<i>p</i> = 0.578
TEST- PÓLENS	0.90	0.65 – 1.24	<i>p</i> = 0.535

Legend: \*NP – analysis not performed; \*\*these variables represent references to answers to the same question and they are numbered in accordance with the SQ. The variables included in the multivariate analysis are in bold or underlined.

At the multivariate analysis, the passive exposure to tobacco (smokers in the residence) was identified as risk factor for current asthma (PR=1.04; 95%CI=1.00-1.09; *p*=0.039). To have dog outside in the first year of life (PR=0.93; 95%CI=0.88-0.98, *p*=0.018) and to have older sibling (PR=0.94; 95%CI=0.91-0.98, *p*=0.005) were identified as protective (Figure 3).



**Figure 3.** Factors associated with current asthma among adolescents living in Aracaju, 2013. Results of multivariate analysis, with prevalence ratio (PR) data, 95% Confidence interval (95%CI) and *p*-value.

## DISCUSSION

Data from Aracaju, in an evolutionary comparison between 2005 and 2013, follows the pattern nationally seen with significant values, decreasing from 18.7% to 12.8%. Before the current data from Aracaju and among Brazilian centers involved with ISAAC phases I (1994) and III (2005) only Salvador had a significant decrease in prevalence between these two evaluations; however, its last index (24.6%) still remained rather high (12).

After Phase III and of using the ISAAC method, other authors have estimated the prevalence of current asthma in the States of Maranhão (17) and Santa Catarina (18) and was very similar to current prevalence in Aracaju. They found significantly lower prevalence rates than the official data of Brazilian centers in Phases I and III (12). Improvement in quality of life and greater investment in public health policies recently implemented in Brazil, demonstrating compliance with the guidelines of the World Health Organization (19,20), would be the explanation for the tendency of low rates in these locations.

Local allergic sensitization profile had the dust mites as the most prevalent allergens and it demonstrates similarity to the most recent Brazilian profile of children's allergic sensitization (21) and sensitization profile among medical students in São Paulo, in which mites corresponded to 96% of positive SPT (22). It differs only on the sensitization to cockroach allergens, more common nationally than fungi from the air.

There was no significant association between sensitization to aeroallergens and current asthma ( $p = 0.585$ ). This contrasts with a study conducted in the UK (23) with 5,687 adults in which the association with asthma risk not only existed but also became stronger when individual were sensitized to two or more allergens. However, data regarding the prevalence of cumulative asthma and physician-diagnosed asthma strengthen the positive association found in that British study and also in a Latin American study (24).

It is important to remember, nevertheless, that asthma is not the only existing allergic disease, so the sensitization to aeroallergens can also be associated to other diseases such as atopic eczema and rhinitis, explaining in part the high incidence of sensitization in non-asthmatics patients (53.8 %) in Aracaju. In a study using the ISAAC protocol for definition of asthma in outlying areas of Salvador (BA), 1,445 underprivileged children were evaluated and the prevalence of positive SPT for aeroallergens was nearly equal between asthmatics and non-asthmatics individuals (25), supporting this thesis.

There are controversies in relation to asthma occurrence and contact with pets, particularly cats and dogs. However, the protective association found in Aracaju between the presence of dog in the first year of life and current asthma was similar to results found in consistent epidemiological studies regarding allergic respiratory diseases (26-29), correlating somehow this type of contact with the Hygiene Hypothesis. We may add to the negative association between current asthma and contact with dogs in the first year of life the fact that all students evaluated were non-sensitized to dog dander.

The Hygiene Hypothesis is always considered in relation to allergic diseases by several evidences in the literature (30-32). Matricardi (33) revealed a significant difference in atopy between West and East Germany until the 90s and, after German unification, there was a tendency in East Germany, but not significantly. The first publications that support the Hygiene Hypothesis appears in the 80s and the presence of older siblings is considered as a protective factor since these can be a source of greater contact with microbial diversity in the environment where the newer ones are inserted (34).

Data found in Aracaju show no significant difference between rural and urban areas, which may be due to small number of students living in rural areas which now present similar level of development causing a decrease in the differences between these two environments (35,36).

Upchurch et al. (37) established that, in larger families, there is a greater chance of atopy for older and less for younger children. This systematic review, involving publications from 1965 to 2009,

strongly confirms the evidence of association between atopy and birth order, but does not clearly explain the increase in asthma and rhinitis in this period, despite the fact that birth rates have fallen. In our study there was a significant association between the presence of older sibling in the residence and current asthma prevalence, setting a possible protective factor and also corroborating the precepts of the Hygiene Hypothesis.

A British study (23) associated the risk of asthma with the presence of dog (OR 1.31, 95%CI: 1.10-1.57,  $p=0.003$ ) and the presence of smokers (OR 1.36, 95% CI: 1.15-1.62,  $p=0.0004$ ) in the residence, which corroborates our study only regarding the presence of smokers. In Aracaju, current asthma was protectively associated with the presence of dog outside the residence in the early stage of life.

Therefore, the only variable showing risk association with current asthma in Aracaju was the presence of smokers in the teenager's residence. This association has been widely documented in the literature and recent studies with strong impact reiterate this harmful effect worldwide (38,39). It should also be added the fact that the aggravating factor of smoking cessation finds a lot of resistance from parents of asthmatic children (40).

Despite all deficiencies and failures of an encompassing health system as the Brazilian, positive measures as the increasing availability of free asthma medications in public health, linked to greater access to health care, particularly in Aracaju, have contributed to the decline not only of current asthma but also other indices of asthma prevalence and severity. Better living conditions and education of the population may also be considered as important contributing factors. However, as all these factors are not measurable in this work, they still remain as relevant subjects for further research in this area.

## CONCLUSION

Asthma prevalence in adolescents in Aracaju was 12.8% and there was a significant decrease in its prevalence between 2005 and 2013.

The local profile of atopic sensitization had dust mites as major allergens involved, followed by fungi and cockroach aeroallergens. Sensitization to aeroallergens showed no significant difference between asthmatic and non-asthmatic groups when considering current asthma. However, when we considered physician-diagnosed asthma and cumulative asthma the presence of atopy was significantly associated.

In evaluating factors (risk/protectors) associated with current asthma, only the presence of smokers in the teenagers' residence was considered as a probable risk factor. The presence of older sibling and the presence of dog outside the residence in the first year of life were significantly relevant as potential protective factors in relation to the current asthma.

## References

1. Global Initiative for Asthma – GINA. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2012.
2. World Health Organization - WHO. Reducing risks, Promoting Healthy Life; 2002.
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia - SBPT. Diretrizes de doenças pulmonares intersticiais da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2012; 38 (Supl 1): S1-S46.
4. Stirbulov R, Bernd LAG, Solé D. IV diretrizes brasileiras para o manejo da asma. *J Bras Pneumol* 2006; 32(Supl 7): S447– S474.
5. 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.
6. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. 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.
7. Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125–38.
8. 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.
9. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, 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.
10. Bisgaard H, Bønnelykke K. Long-term studies of the natural history of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:187–97.
11. Fok AOL, Wong GWK. What have we learnt from ISAAC phase III in the Asia-Pacific rim? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2009;9:116–22.
12. 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.
13. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. 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(5):341–6.

14. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística. Censo Demográfico do Brasil 2010. Rio de Janeiro: IBGE.
15. 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(6):376–82.
16. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, et al. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008;100(Suppl 3):S1–S148.
17. Lima WL, Lima EVNCL, Costa MRSR, Santos AM, Silva AAM, Costa ES. Asthma and associated factors in students 13 and 14 years of age in São Luís, Maranhão State, Brazil. *Cad Saúde Pública* 2012;28(6):1046–56.
18. Breda D, Freitas PF, Pizzichini E, Agostinho FR, Pizzichini MMM. Prevalência de sintomas de asma e fatores de risco associados em adolescentes escolares de 13 e 14 anos dos municípios de Tubarão e Capivari de Baixo, Santa Catarina, Brasil. *Cad Saúde Pública*. 2009;25(11):2497–506.
19. Brasil. Ministério da Saúde. A vigilância, o controle e a prevenção das doenças crônicas não-transmissíveis : DCNT no contexto do Sistema Único de Saúde brasileiro / Brasil. Ministério da Saúde – Brasília : Organização Pan-Americana da Saúde, 2005.
20. Schmidt MI, Duncan BB, Azevedo e Silva G, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *Lancet* 2011;377:1949-61.
21. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJP, 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.
22. Vieira MC, Taranto P, Stangenhuis C, Wandalsen NF, de Mello JF, Maria de Fátima M, et al. Hipersensibilidade a inalantes em adultos jovens que responderam o questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2012;35:190-6.
23. Simpson BM, Custovic A, Simpson A, Hallam CL, Walsh D, Marolia H, et al. NAC Manchester Asthma and Allergy Study (NACMAAS): risk factors for asthma and allergic disorders in adults. *Clin Exp Allergy* 2001;31:391–9.
24. Rona RJ, Vargas C, Vianna EO, Bustos P, Bettiol H, Amigo H, et al. Impact of specific sensitization on asthma and rhinitis in young Brazilian and Chilean adults. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1778–86.
25. Cunha SS da, Barreto ML, Fiaccone RL, Cooper PJ, Alcantara-Neves NM, Simões S de M, et al. Asthma cases in childhood attributed to atopy in tropical area in Brazil. *Rev Panam Salud Pública* 2010;28:405–11.

26. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:307–14.
27. Bufford JD, Reardon CL, Li Z, Roberg KA, DaSilva D, Eggleston PA, et al. Effects of dog ownership in early childhood on immune development and atopic diseases. *Clin Exp Allergy* 2008;38:1635–43.
28. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Matheson MC, Balloch A, Axelrad C, et al. Pets at birth do not increase allergic disease in at-risk children. *Clin Exp Allergy* 2012;42:1377–85.
29. Nafstad P, Magnus P, Gaarder PI, Jaakkola JJK. Exposure to pets and atopy-related diseases in the first 4 years of life. *Allergy* 2001;56:307–12.
30. Von Mutius E, Vercelli D. Farm living: effects on childhood asthma and allergy. *Nat Rev Immunol* 2010;10:861–8.
31. Haahtela T, Holgate S, Pawankar R, Akdis CA, Benjaponpitak S, Caraballo L, et al. The biodiversity hypothesis and allergic disease: world allergy organization position statement. *World Allergy Organ J* 2013;6:3-21.
32. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485–8.
33. Matricardi PM. Prevalence of atopy and asthma in eastern versus western Europe: why the difference? *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;87:24–7.
34. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989; 299:1259–60.
35. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural populations: increasing prevalence with increasing urbanization. *Allergy* 2005;60:1357-60.
36. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:224–31.
37. Upchurch S, Harris JM, Cullinan P. Temporal changes in UK birth order and the prevalence of atopy. *Allergy* 2010;65:1039–41.
38. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, Pine-Abata H, Chen Y, Cook DG, et al. Prenatal and Passive Smoke Exposure and Incidence of Asthma and Wheeze: Systematic Review and Meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735–44.
39. Mitchell EA, Beasley R, Keil U, Montefort S, Odhiambo J. The association between tobacco and the risk of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children and adolescents: analyses from Phase Three of the ISAAC programme. *Thorax* 2012;67:941–9.
40. Rosen LJ, Noach MB, Winickoff JP, Hovell MF. Parental Smoking Cessation to Protect Young Children: A Systematic Review and Meta-analysis. *PEDIATRICS* 2011;129:141–52.