

SIMONE MARIA DE GODOY TRIPPIA

**PREVALÊNCIA DE ASMA E ATOPIA
EM ESCOLARES DE 13 E 14 ANOS
NA CIDADE DE CURITIBA**

Dissertação apresentada ao Curso de Pós-Graduação
- Mestrado em Pediatria da Universidade Federal
do Paraná, para a obtenção do título de Mestre em
Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho

CURITIBA

1999



Parecer

Parecer conjunto dos Professores: *Dr. Nelson Augusto Rosário Filho*, *Dra. Denise Siqueira de Carvalho* e o *Dr. Dirceu Salé*, sobre a dissertação: **"PREVALÊNCIA DE ASMA E ATOPIA EM ESCOLARES DE 13 E 14 ANOS NA CIDADE DE CURITIBA"**, a nível de Mestrado em Pediatria, da aluna: *Dra. Simone Maria de Godoy Trippia*, do Curso de Pós-Graduação - Mestrado em Pediatria da Universidade Federal do Paraná.

A Comissão Examinadora considerou que a *Dra. Simone Maria de Godoy Trippia*, apresentou trabalho adequado para a dissertação a nível de Mestrado em Pediatria e defendeu convenientemente as argüições que lhes foram feitas, atribuindo-lhes as seguintes notas:

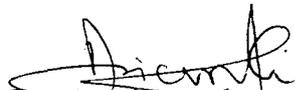
<i>Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho</i>	<i>Nota (100)</i>	e	<i>Conceito "A"</i>
<i>Profa. Dra. Denise Siqueira de Carvalho</i>	<i>Nota (100)</i>	e	<i>Conceito "A"</i>
<i>Prof. Dr. Dirceu Salé</i>	<i>Nota (100)</i>	e	<i>Conceito "A"</i>

Tendo a candidata sido aprovado com *Média Final (100)* e *Conceito "A"*, sendo pois unanimemente recomendado à Universidade Federal do Paraná, a concessão de título de **"Mestre em Pediatria"** e a publicação da dissertação em veículo de divulgação conveniente.

Curitiba, 28 de janeiro de 1999


Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho


Profa. Dra. Denise Siqueira de Carvalho


Prof. Dr. Dirceu Salé

*Aos meus pais, Orlando e Gléide , pelo
incentivo, compreensão e apoio dados
durante todos estes anos de estudo*

*Ao meu esposo Marcus, pelo amor,
dedicação e presença constante nos
momentos importantes de minha vida.*

*À minha querida filha Júlia, razão de
tudo.*

*Ao meu futuro filho Mateus, que já sente
as dificuldades para superar os
obstáculos.*

AGRADECIMENTOS

A autora agradece a todos que de maneira direta ou indireta contribuíram para a realização deste trabalho, em especial:

- Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, Professor Titular do Departamento de Pediatria, UFPR. Orientador deste trabalho.
- Prof. Dr. Luiz Gonzaga Caleffe, Departamento de Estatística, UFPR. Co-orientador deste trabalho.
- Prof. Dr. Bonald Cavalcante de Figueiredo, Coordenador do Curso de Pós-Graduação- Mestrado em Pediatria, UFPR.
- Prof. Dr. Luís de Lacerda Filho, Chefe do Departamento de Pediatria, UFPR.
- Prof. Dr. Izrail Cat, Responsável pela UTI Pediátrica, Departamento de Pediatria, UFPR.
- Prof. Martha García Gomensoro de Sanchez, Professora de Metodologia Científica, Departamento de Métodos e Técnicas da Educação, UFPR.
- Prof. Dr. Francisco Moraes Silva, Professor de Ética Médica, Departamento de Medicina Forense, UFPR.
- Prof. Dra. Leide Parolin Marinoni, Professora do curso de Micro Ensino, Departamento de Pediatria, UFPR.
- Prof. Dr. Dinarte José Giraldi, Professor do curso de Micro Ensino, Departamento de Pediatria, UFPR.
- Dra. Priscila Cesar Esteves, pela parceria na execução de todas as fases deste estudo, hoje, Mestre em Pediatria.
- CAPES- Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior.
- FUNDEPAR- Fundação Educacional de Estado do Paraná.
- Aos Diretores das escolas que permitiram a participação dos estudantes.
- Aos Coordenadores e Professores das escolas que colaboram com a disciplina para que fosse possível a realização deste trabalho.
- Às crianças e a seus pais, cuja colaboração foi indispensável para a realização deste estudo.

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS	v
LISTA DE FIGURAS	viii
LISTA DE ABREVIATURAS	ix
RESUMO	x
ABSTRACT	xi
1 INTRODUÇÃO	1
2 JUSTIFICATIVAS e OBJETIVOS	13
3 CASUÍSTICA E MÉTODO	14
3.1 VALIDAÇÃO do INSTRUMENTO	14
3.2 APLICAÇÃO do INSTRUMENTO em AMOSTRA DE ESCOLARES	15
3.3 APLICAÇÃO de PROCEDIMENTOS DIAGNÓSTICOS.....	18
3.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
3.5 QUESTIONÁRIO do ISAAC(INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD) COMENTADO	22
4 MATERIAIS	25
5 RESULTADOS	26
5.1 VALIDAÇÃO.....	26
5.2 ANÁLISE DO QUESTIONÁRIO ISAAC E PERGUNTAS ACRESCIDAS NA AMOSTRA DE ESCOLARES	29
5.3 SEGUNDA FASE DO ESTUDO	38
6 DISCUSSÃO	48
7 CONCLUSÕES	75
ANEXOS	76
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	86

LISTAS DE TABELAS

TABELA 1: ANÁLISE DA SENSIBILIDADE E ESPECIFICIDADE DAS RESPOSTAS DADAS PELOS GRUPOS CONSTITUÍDOS POR CRIANÇAS COM ASMA (n=32) E CONTROLES NÃO ATÓPICOS (n=32).....	26
TABELA 2: RESPOSTA DO QUESTIONÁRIO EM DUAS OCASIÕES, COM INTERVALO DE 30 DIAS, PARA O GRUPO ASMA (n=32).....	27
TABELA 3: COMPARAÇÃO ENTRE AS RESPOSTAS DOS GRUPOS “ASMA” (n=32) E “CONTROLE” (n=32) AO QUESTIONÁRIO ISAAC	28
TABELA 4: COMPARAÇÃO DAS RESPOSTAS AO QUESTIONÁRIO ISAAC ENTRE GRUPOS “ASMA” (n=32) E “CONTROLE” n=32)	28
TABELA 5: COMPARAÇÃO DAS RESPOSTAS ÀS PERGUNTAS ACRESCIDAS AO QUESTIONÁRIO ISAAC ENTRE OS GRUPOS “ASMA” (n=32) E “CONTROLE” (n=32).....	29
TABELA 6: FREQUÊNCIA DAS RESPOSTAS AO QUESTIONÁRIO ISAAC E DAS PERGUNTAS ANEXADAS A ELE (n=3.271).....	30
TABELA 7: FREQUÊNCIA DAS RESPOSTAS AFIRMATIVAS AO QUESTIONÁRIO ISAAC NO GRUPO ESTUDADO, CONFORME O SEXO (n=3.271).....	30
TABELA 8: FREQUÊNCIA DAS RESPOSTAS AFIRMATIVAS AO QUESTIONÁRIO ISAAC E DO TESTE CUTÂNEO POSITIVO AO ÁCARO <i>D. pteronyssinus</i> REALIZADO NOS ESCOLARES (n=3.271)	31
TABELA 9: PROVÁVEL PREVALÊNCIA DE ASMA NA AMOSTRA DE 3.271 ESCOLARES	32

TABELA 10: FREQUÊNCIA DA “PROVÁVEL ASMA” POR SEXO (n=3.271).....	32
TABELA 11: FREQUÊNCIA DA POSITIVIDADE DO TESTE COM <i>D. pteronyssinus</i> 5.000AU EM RELAÇÃO ÀS QUESTÕES PARA O CRITÉRIO “PROVÁVEL ASMA” (n=3.271)	33
TABELA 12: CÁLCULO DA “POSSÍVEL ASMA” E ASSOCIAÇÃO COM O TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO AO <i>D. pteronyssinus</i> (n=3.271)	34
TABELA 13: ASSOCIAÇÃO DA PERGUNTA “TEVE ASMA” COM A QUESTÃO INSERIDA SOBRE HISTÓRIA FAMILIAR DE ALERGIA (n=3.271).....	35
TABELA 14: CÁLCULO DA RAZÃO DE CHANCE(OR) E INTERVALO DE CONFIANÇA PARA AS QUESTÕES ACRESCENTADAS AO QUESTIONÁRIO ISAAC (n=3.271)	36
TABELA 15: VALOR PREDITIVO POSITIVO PARA O QUESTIONÁRIO ISAAC (n=3.271)	36
TABELA 16: ANÁLISE DAS FREQUÊNCIAS DAS RESPOSTAS AFIRMATIVAS DO QUESTIONÁRIO ISAAC APLICADO EM 1995 (n= 2.946) E DO QUESTIONÁRIO ISAAC UTILIZADO NESTE ESTUDO (n=3.271)	37
TABELA 17: CÁLCULO DO ALFA DE CRONBACH PARA CADA QUESTÃO DO QUESTIONÁRIO ISAAC (n=3.271).....	38
TABELA 18: CÁLCULO DO ALFA DE CRONBACH PARA AS QUESTÕES INSERIDAS AO QUESTIONÁRIO ISAAC (n=3.271).....	38
TABELA 19: DISTRIBUIÇÃO DE CASOS NOS 4 GRUPOS EM RELAÇÃO AO PERCENTUAL DO VEF ₁ (n=203).....	39
TABELA 20: ESTATÍSTICA DESCRITIVA DO VEF ₁ EM PORCENTAGEM DO NORMAL ESPERADO, PARA OS 4 GRUPOS (n=203).....	40

TABELA 21: FREQUÊNCIA DE PROVA NEGATIVA À INALAÇÃO COM DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE METACOLINA(mg/ml) NOS 4 GRUPOS (n=203)	40
TABELA 22: FREQUÊNCIA DA POSITIVIDADE DOS TESTES CUTÂNEOS AOS ALÉRGENOS TESTADOS NOS 4 GRUPOS (n=203)	44
TABELA 23: FREQUÊNCIA DE CASOS COM SINTOMAS NASAIS E OCULARES SUGESTIVOS DE RINITE NOS 4 GRUPOS).....	45
TABELA 24: RELAÇÃO ENTRE OS PROVÁVEIS CASOS DE RINITE E A POSITIVIDADE DO TESTE CUTÂNEO AOS ALÉRGENOS TESTADOS.....	45
TABELA 25: ANÁLISE DO PICO DE FLUXO EXPIRATÓRIO EM PERCENTAGEM DO ESPERADO, PRÉ EXERCÍCIO, NOS 4 GRUPOS (n=203)	45
TABELA 26: COEFICIENTE DE CORRELAÇÃO DE PEARSON ENTRE VEF ₁ %E PFE% NOS 4 GRUPOS (n=203).....	46

LISTA DE FIGURAS

FIGURA 1: FREQUÊNCIA CUMULATIVA DA RESPOSTA POSITIVA ÀS DIFERENTES CONCENTRAÇÕES DE METACOLINA (mg/ml).....	41
FIGURA 2: MÉDIA DO VEF ₁ (L) POR GRUPO APÓS INALAÇÃO DE SORO FISIOLÓGICO(SF) E CONCENTRAÇÕES DE METACOLINA (mg/ml)	42
FIGURA 3: CORRELAÇÃO ENTRE VEF ₁ % E PFE% EM CRIANÇAS COM “PROVÁVEL ASMA” E TCA POSITIVO	46

LISTA DE ABREVIATURAS

TCA: Teste cutâneo alérgico

ISAAC: International Study of Asthma and Allergies in Childhood

D. pteronyssinus: *Dermatophagoides pteronyssinus*

D. farinae: *Dermatophagoides farinae*

AU: Unidades alergênicas

IgE: Imunoglobulina E

VEF₁: Volume expiratório forçado no 1º segundo

CVF: Capacidade vital forçada

FEF_{25-75%}: Fluxo expiratório forçado entre 25-75% da CVF

PFE: Pico de fluxo expiratório

HRB: Hiperreatividade brônquica

AIE: Asma induzida pelo exercício

β₂: Broncodilatador Beta 2 adrenérgico

FC: Frequência cardíaca

PD₂₀: Dose de metacolina, interpolada na escala logarítmica, que reduz em 20% o VEF1 basal

PC₂₀: Concentração de metacolina que reduz em 20% o VEF1 basal

RESUMO

A asma é uma doença de caráter genético cuja prevalência está aumentando, com isto torna-se necessária a realização de estudos epidemiológicos com a finalidade de determinar os fatores que estão envolvidos na patogênese desta doença.

Os objetivos deste estudo foram: validar o questionário do ISAAC e determinar a prevalência de asma e atopia na amostra estudada. O questionário ISAAC, instrumento de estudos epidemiológicos, foi validado em crianças de 13 e 14 anos, com asma (n=32) e controles não asmáticos (n=32). Seis perguntas que procuraram identificar fatores de risco para doenças alérgicas foram acrescentadas ao questionário original. A validação demonstrou maior especificidade que sensibilidade e boa reprodutibilidade do questionário.

Após esta etapa, o questionário foi aplicado em 3271 escolares na mesma faixa etária, da Rede Pública e Particular de Curitiba, acompanhado da realização de TCA com extrato do ácaro *D. pteronyssinus*. Foi observado TCA positivo ao *D. pteronyssinus* em 31,3% dos 3271 crianças. Do total de alunos, 28% referiram chio de peito no último ano, sendo que destes, 4% tiveram mais de 4 crises nos últimos 12 meses. A resposta afirmativa à pergunta sobre diagnóstico de asma foi verificada em 8% da amostra avaliada, índice baixo e que reforça as dificuldades com o correto diagnóstico da asma. Com relação às perguntas inseridas, 36% responderam que o pó de casa provocava tosse ou chio e 57% referiram casos de alergia na família. Ao utilizar os critérios da “Provável asma” para selecionar os alunos, a prevalência de asma em Curitiba foi de 17,3%. Ao associar a estes critérios, a positividade do TCA à espécie de ácaro testada, a prevalência de asma passa a ser de 8,6%. Dos alunos que responderam de modo afirmativo à pergunta sobre chio nos últimos 12 meses, 410/3271 (45%) tiveram TCA positivo ao *D. pteronyssinus*. Dos 130 que afirmaram ter mais de 4 crises ao ano, 82 (63%) também apresentaram positividade ao TCA à mesma espécie de ácaro. Com base na pergunta sobre o diagnóstico de asma, dos 268 que afirmaram ter asma, 153 (57%) tiveram TCA positivo. Esta frequência é mais alta do que a observada em geral (31,3%) e reforça a sensibilidade da pergunta sobre o diagnóstico.

Na segunda fase deste estudo, 203 alunos foram selecionados com base nas respostas ao questionário e agrupadas em asma ou controle, caso preenchessem os critérios de “Provável asma” ou tivessem respostas negativas a todas as perguntas do questionário. Além disto, foram subdivididos conforme apresentassem TCA positivo ou negativo ao *D. pteronyssinus*. As crianças do grupo asma e TCA positivo, foram as que apresentaram maior número de respostas positivas à prova de metacolina e maior frequência de sensibilização aos outros alérgenos testados, quando comparadas aos outros três grupos. Dos 50 alunos do grupo asma e TCA negativo que iniciaram o exame de HRB à metacolina, apenas 34 atingiram a concentração final de 8mg/ml, assim como 26 dos 52 pertencentes ao grupo asma com TCA positivo. Os alunos dos grupos controles, tiveram menor índice de HRB. Dos 203 alunos que participaram da segunda fase, 113 apresentaram TCA positivo à *Blomia tropicalis*. No grupo “Provável asma”, 66 tinham TCA positivo à *Blomia tropicalis*, o que mostra a importância desta espécie de ácaro. A provocação pelo exercício não foi considerada um bom método de triagem para a asma e apenas 3 dos 203 alunos tiveram prova positiva, com redução maior que 15% no PFE após o exercício.

O TCA e a prova de metacolina, associados ao questionário ISAAC, aumentaram a sensibilidade deste instrumento e permitiram obter dados mais confiáveis sobre a prevalência de asma em nossa população.

ABSTRACT

Asthma is a genetic disease with increasing prevalence. That makes necessary epidemiologic studies in order to determine the factors participating in the pathogenesis of asthma.

The purposes of the present study were: to validate the ISAAC written questionnaire and determine the prevalence of atopy and asthma. The questionnaire was first validated in children 13 –14 years with and without asthma(n=32 each). Six questions were added to the original form searching risk factors of atopy. Validation has shown greater specificity than sensitivity and good reproducibility.

Next step, was the application of questionnaires in 3,271 schoolchildren from public and private highschools in Curitiba. In addition, they were skin prick tested with an allergenic extract of *D. pteronyssinus* . A positive skin prick test (SPT) was observed in 31,3% of children.

Wheezing in the past year was reported by 28% of children and 4% had 4 or more attacks in the last 12 months. An affirmative answer to the question on having asthma, was reported by 4% of children. This low rate reinforce the difficulties with diagnosing asthma. The additional questions showed a positive family history in 57% and house dust causing cough or wheezing in 36%. The prevalence of asthma using the criteria of “Probable asthma” was 17,3%. Taking together with the sensitivity to mites the prevalence was 8,6%.

A positive SPT to *D. pteronyssinus* was observed in 410/3,271 (12,5%) of those who wheezed in the past months and 82 (63%)% of 130 who had 4 or more attacks a year. Having had a diagnosis of asthma, 153/268 (57%) had a positive SPT. This frequency was higher than what had been found in the whole sample (31,3%), showing the sensitivity of the question about diagnosis.

The following part of this study was to select 203 children considered asthmatics or controls, according to the criteria of “Probable asthma” or in case of negative answers to all questions. Furthermore, they were grouped according to SPT sensitivity to *D. pteronyssinus*. The group asthma with positive SPT, showed more hyperreactivity to methacholine and increased sensitivity to other aeroallergens; 26/52 with positive SPT and 34/50 with negative SPT, reached the highest concentration of methacholine (8mg/ml). Children in the control groups had lower frequency of methacholine hyperresponsiveness.

A positive SPT to *Blomia tropicalis*, was found in 113/203 of selected children for the second part of the study.

In the group with “Probable asthma”, 66 (33%) had a positive SPT to *Blomia tropicalis*, showing the importance of this domestic mite.

Exercise test did not discriminate asthmatics and had no value for screening the population for asthma.

The association of SPT and methacholine challenge to the questionnaire, improved the sensitivity of the later allowing to gather more reliable data on prevalence of asthma in our population.

LISTA DE ANEXOS

- ANEXO 1: DELINEAMENTO DO ESTUDO.
- ANEXO 2: QUESTIONÁRIO ISAAC.
- ANEXO 3: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA MÉDICA.
- ANEXO 4: ESCOLAS PARTICIPANTES DO PROJETO ISAAC EM 1997.
- ANEXO 5: CONSENTIMENTO INFORMADO À ESCOLA.
- ANEXO 6: CONSENTIMENTO INFORMADO AOS PAIS.
- ANEXO 7: PREVALÊNCIA ASSOCIADA AOS CRITÉRIOS DE “ASMA RECENTE” E ASSOCIAÇÃO DESTES COM O TESTE ALÉRGICO AO *D. pteronyssinus*.
- ANEXO 8: FREQUÊNCIA DA RESPOSTA PARA A QUESTÃO ATAQUES DE CHIO NO ÚLTIMO COM RELAÇÃO AO SEXO (n=913)
- ANEXO 9: ANÁLISE DA RESPOSTA À QUESTÃO SOBRE CHIO DE PEITO NO ÚLTIMO ANO SEPARADAS POR SEXO (n=1.646).
- ANEXO 10: RESPOSTA AFIRMATIVA ÀS PERGUNTAS DO QUESTIONÁRIO ISAAC E POSITIVIDADE DO TESTE ALÉRGICO AO ÁCARO *D. pteronyssinus* 5.000AU.
- ANEXO 11: VALORES DA MÉDIA GEOMÉTRICA DA PD20 NOS GRUPOS ASMA E CONTROLE.
- ANEXO 12: DISTRIBUIÇÃO DOS ALUNOS EM FUNÇÃO DOS CRITÉRIOS DA “PROVÁVEL ASMA” NOS GRUPOS “ASMA NEGATIVO” (n=50) E “ASMA POSITIVO” (n=52).
- ANEXO 13: ASSOCIAÇÃO DO CRITÉRIO “PROVÁVEL ASMA” COM OS VALORES DA CONCENTRAÇÃO DE METACOLINA EM mg/ml.
- ANEXO 14: COMPARAÇÃO DO CRITÉRIO “PROVÁVEL ASMA” COM OS VALORES DA CONCENTRAÇÃO DE METACOLINA EM mg/ml.
- ANEXO 15: COMPARAÇÃO DO CRITÉRIO “PROVÁVEL ASMA” COM OS VALORES DA CONCENTRAÇÃO DE METACOLINA EM mg/ml.

1 INTRODUÇÃO

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns na infância. Apesar dos avanços no conhecimento dos mecanismos e no tratamento, a mortalidade desta doença aumentou entre as décadas de 60 e 70 e atualmente está estabilizada, mas não decaiu como seria o esperado (PESSANO & MELLINS, 1987; BANNER, 1995). Da mesma forma, sua prevalência está aumentando em todas as partes do mundo (MARTIN, McLENNAN, LANDAU et al., 1980).

Atinge pessoas de todas as idades, diferentes níveis social e cultural, manifestando-se de forma variável (BURNEY, CHINN & RONA, 1990).

A asma afeta aproximadamente 5% das crianças abaixo de 15 anos nos EUA, e representa em torno de 23% das faltas escolares. Nesse país, os gastos médios anuais, por asma, são elevados, e aumentam de acordo com o número de internações (TOELLE & PEAT, 1995).

Em estudo de 6.696 escolares com idade entre 12 – 14 anos foi observado que o tabagismo materno estava significativamente associado ao diagnóstico de asma e a presença de sibilância durante alguma fase da vida da criança. O tabagismo passivo também influenciou o desencadeamento de asma no exercício (LIS & PIETRZYK, 1997).

A tosse noturna é um dado clínico relacionado principalmente à exposição passiva à fumaça do cigarro, assim como quadros de sibilância. Para alguns, os fatores intradomiciliares são mais importantes que os extradomiciliares no desenvolvimento de sintomas pulmonares (MOYES, WALDON, RAMADAS et al., 1995).

O “GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION”, define asma como uma inflamação crônica das vias aéreas. Este processo inflamatório pode ocasionar quadros de sibilância e hiperreatividade brônquica (GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION, 1995).

Prevalência é definida como a fração de um grupo que apresenta uma condição clínica em um determinado ponto no tempo. É medida através do levantamento de uma população definida que contém pessoas com e sem a condição de interesse, num único ponto no tempo (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

Esses estudos examinam a relação entre doenças e outras variáveis consideradas de interesse, como elas estão presentes numa população definida, num momento particular. A confiabilidade e a validade de um questionário, sofrem influência de uma série de variáveis. Para reduzir-se estas interferências, os entrevistadores devem receber treinamento e reciclagem periódica, com isto, os erros tendem a diminuir (WANDALSEN & NASPITZ, 1992).

Em virtude da dificuldade em se aplicar as definições à prática diária, estudos epidemiológicos são importantes para identificar as mudanças nas características e prevalência da asma no decorrer dos anos (BURR, 1992).

Embora muitos pesquisadores questionem os dados obtidos pela comparação de prevalências, são estes dados que têm revelado um aumento da prevalência da asma nas últimas décadas. O ideal porém seria utilizar o mesmo método em diferentes momentos (GREGG, 1983).

Em 1989, foi padronizado um questionário para estudar a prevalência de asma em cidades da Inglaterra, Nova Zelândia e Austrália, este foi com isto, o protótipo do ISAAC. Em Junho de 1991, foi criado um Comitê Diretor para organização do estudo colaborativo internacional em asma e alergia na infância, com representantes da Inglaterra, Nova Zelândia e Alemanha. Foram realizados alguns estudos pilotos, e em Dezembro de 1991, foi incluído no Comitê Diretor, um representante dos Estados Unidos. Em Dezembro de 1992, realizou-se o terceiro encontro do ISAAC, em Londres, que marcou a implantação definitiva deste estudo.

O projeto ISAAC compreende três fases: a fase I, é o estudo da prevalência e gravidade da asma e doenças alérgicas em populações definidas; a fase II, deverá investigar possíveis fatores etiológicos, em particular aqueles sugeridos pela fase I; e a fase III, consta da repetição da fase I após um período de três anos (ISAAC manual, 1993).

Na Inglaterra, avaliou-se a prevalência de asma em crianças em um período de 13 anos e observou-se que havia aumentado 6,9% em meninos e 12,8% em meninas (BURNEY, CHINN & RONA, 1990).

No País de Gales, BURR, BUTLAND, KING et al., 1989 realizaram estudo longitudinal em crianças de 12 anos entre 1973 e 1988. Observaram aumento da prevalência da asma de 6% para 12%.

A avaliação de crianças americanas mostrou uma maior prevalência em crianças negras e com condições sócio econômicas desfavoráveis. Dados como o tabagismo passivo, também contribuíram para o aumento da prevalência neste grupo (WEITZMAN, GORTMAKER, SOBOL et al., 1992).

O local de moradia da criança, pode ser outro fator que propicia o aparecimento de sintomas pulmonares (SHAW, CRANE, O'DONNELL et al., 1990).

No Brasil, estima-se que existam 7,5 a 15 milhões de asmáticos. Sabe-se porém, que assim como em outros países, a asma mal controlada influencia as atividades diárias e as faltas escolares (PEREIRA & ROSSI, 1993).

No ano de 1995 foi aplicado em Curitiba, um questionário desenvolvido pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) em escolares nas faixas de 6 e 7 anos e 13 e 14 anos com a finalidade de estabelecer a prevalência de asma, rinite e eczema nesta faixa etária da população escolar. Este questionário, foi definido com base em estudos epidemiológicos anteriores, que já demonstravam a validade deste tipo de instrumento mas não para a nossa população (FERRARI; 1997).

A validade corresponde ao estado verdadeiro dos fenômenos que estão sendo medidos; não pode ser viciada nem incorreta pelo acaso. Há dois tipos gerais de validade:

- validade interna: é o grau pelo qual os resultados da observação estão corretos para os pacientes que estão sendo estudados;
- validade externa: é a capacidade de generalização. É o grau pelo qual os resultados de uma observação são aplicáveis em outras situações.

Em pesquisa clínica, uma abordagem mais formal e padronizada pode ser usada a partir de um questionário. São delimitadas algumas perguntas que medem fenômenos específicos (por exemplo: conhecimento). As respostas a estas perguntas são convertidas em números e agrupadas de modo a formar uma escala (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

Em 1996, realizou-se na Austrália, a validação do questionário *Tasmanian Asthma Survey* (TAS) e do questionário ISAAC para asma. No total, 93 adultos responderam o questionário TAS e 361 crianças o ISAAC. Destes, 91 adultos e 168 crianças realizaram prova de hiperreatividade brônquica com solução salina. Comparou-se os dados do questionário ao valor da prova de função pulmonar. Os autores concluíram que ambos os questionários são instrumentos válidos para a determinação dos sintomas de asma presentes nos últimos 12 meses (JENKINS, CLARKE, CARLIN et al., 1996).

Outro estudo de validação foi realizado na Suíça. O objetivo foi validar o questionário ISAAC para rinite em um grupo de escolares e compará-lo com o resultado do teste cutâneo alérgico. Participaram do estudo 2.954 pais de crianças de 7, 10 e 14 anos, que responderam ao questionário. Testes cutâneos para pólen, *D. pteronyssinus*, epitélio de gato e cão, foram realizados em 2.120 crianças. Concluiu-se que o questionário tem alta especificidade e alto valor preditivo positivo em detectar atopia em crianças com sintomas. Porém, não foi útil para detectar atopia na população geral, pela sua baixa sensibilidade (BRAUN-FAHRLANDER, WUTHRICH, GASSNER et al., 1997).

Define-se sensibilidade como a proporção de indivíduos com uma determinada doença e que tem um teste diagnóstico positivo para a mesma, e especificidade a proporção de indivíduos sem doença e que tem um teste negativo (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

Problemas na interpretação de alguns ítems do questionário ISAAC pelos estudantes, no estudo realizado em 1995 em Curitiba, podem em parte, ter influenciado os resultados do estudo (FERRARI, 1997).

Isto, pode ser em parte explicado pela baixa sensibilidade do questionário, como demonstrado pelo estudo de BRAUN-FAHRLANDER et al, 1997.

O ISAAC, procura descrever a prevalência da asma, rinite e dermatite atópica e relacioná-las no país em estudo e entre países. Tem ainda o propósito de avaliar as tendências futuras da prevalência e gravidade das doenças alérgicas e relacioná-las a fatores genéticos, ao modo de vida e ao tratamento destas doenças(ISAAC manual, 1993).

No *Italian Studies on Respiratory Disorders in Children and Environment*, utilizou-se o ISAAC para determinar a prevalência de asma em uma amostra de crianças em 10 áreas da Itália. Observou-se ser a asma mais frequente nas áreas urbanas e a prevalência observada menor que em outras regiões da Europa (FORASTIERE, 1996).

Outro estudo utilizando-se do questionário desenvolvido pelo ISAAC, foi realizado na Grécia. No total, 2.561 crianças entre 13 e 14 anos foram avaliadas. O diagnóstico de asma foi baixo quando comparado à presença dos sintomas característicos da doença sendo um provável indicativo do subdiagnóstico da doença (GRATZIOU, PRIFTIS, ANAGNOSTAKIS et al., 1996).

Em Hong Kong, utilizou-se o questionário ISAAC para avaliar a prevalência de asma e alergia em 4.665 crianças entre 13 e 14 anos no período de 1994 a 1995. Os estudantes foram questionados também sobre tabagismo e condições sócio econômicas de seus pais. A prevalência de asma foi de 11,20% com predomínio do sexo masculino. Os sintomas de asma estiveram relacionados aos de rinite, eczema e tabagismo passivo (LEUNG, WONG, HO et al., 1997).

Utilizou-se o questionário ISAAC – fase I na Tailândia, pelo fato de haver poucos estudos de prevalência nesta região. Foram avaliadas 7.341 crianças com idade entre 6 e 7 anos e 13 e 14 anos. A prevalência de quadros de sibilância foi de 13,6%, tosse noturna 28,6%. Os sintomas ao exercício foram mais comuns na faixa de 13 e 14 anos e tiveram prevalência de 15,7% (VICHYANOND, JIRAPONGSANANURUK, VISITSUNTORN et al., 1998).

Em 1997, foi utilizado o questionário do ISAAC como instrumento para determinar a prevalência de asma, rinite e eczema em 6.238 escolares mexicanos nas faixas de 6 a 8 anos e 11 a 14 anos. A prevalência de asma diagnosticada foi de 5,8%, de quadros de sibilância foi de 21,8%. A prevalência de sintomas mais graves de asma foi significativamente maior na faixa de 6 a 8 anos. Com estes dados, os autores concluíram que a prevalência de asma nesta região estudada está aumentando, dado também observado por outros autores em vários países (TATTO-CANO, SANIN-AGUIRRE, GONZALEZ et al., 1997).

Na Grã-Bretanha aplicou-se o questionário ISAAC em escolares de 12 – 14 anos para avaliar a prevalência dos sintomas, do diagnóstico e do tratamento da asma. Foram analisados 27.507 questionários em um período de 12 meses. A prevalência do diagnóstico de asma foi de 20,9%, de acordar a noite por chio foi de 3,7%, de ter sibilado alguma vez foi 33,3%. No total, 19,8% relataram ter recebido tratamento para asma no último ano. Concluiu-se que a prevalência de sintomas de asma e uso de drogas para tratamento da doença foram altos na faixa de 12-14 anos (KAUR, ANDERSON, AUSTIN et al., 1998).

Em Istambul, foi aplicado o questionário ISAAC em 2.350 escolares de 6 –12 anos para avaliar a prevalência de asma e a interferência das condições sócio econômicas neste dado de prevalência. A prevalência de sibilância foi de 15,1% os fatores sócio econômicos não estiveram relacionados com sibilância (ONES, SAPAN, SOMER et al., 1997).

A utilização do ISAAC em Dublin, mostrou que a prevalência de asma, febre do feno e eczema foi de 15,2%, 24,8% e 9,4% respectivamente nos 3.148 escolares de 13 – 14 anos avaliados (MANNING, CURRAN, KIRBY et al., 1997).

Na Nova Zelândia, o questionário ISAAC foi aplicado durante as diferentes estações do ano para analisar se a estação do ano interferia na resposta ao questionário. Houve apenas uma tendência de aumentar a positividade das respostas dos alunos que responderam o questionário no inverno, mas este dado só foi significativo para uma das questões (STEWART, ASHER, CLAYTON et al., 1997).

A fase I do ISAAC foi aplicada em 7.055 escolares de 5 –7 anos e 12 –14 anos na Malaysia. A prevalência do diagnóstico de asma foi de 9,4%. A prevalência de ter sibilado alguma vez e ter sibilado nos últimos 12 meses foi significativamente maior na faixa de 12-14 anos (QUAH, RAZAK & HASSAN, 1997).

Na Austrália, foram selecionadas de modo randomizado, 10.914 crianças de 6 - 7 anos e 12.280 crianças de 13 - 14 anos para responder o questionário da fase I do ISAAC. A prevalência de sibilos na faixa de 13-14 anos foi de 29,4% e foi frequente a associação com rinite e eczema (ROBERTSON, DALTON, PEAT et al., 1998).

Além da aplicação de questionários, outra maneira de demonstrar a prevalência das doenças alérgicas respiratórias é pela realização de testes cutâneos e provas de função pulmonar. A associação destes dois procedimentos ao questionário aplicado reforça os resultados obtidos com as respostas dadas ao questionário (WOOLCOCK, 1987).

O teste cutâneo por puntura é amplamente usado para confirmação da resposta imediata a determinado antígeno (BERNSTEIN & STORMS, 1995). É um procedimento simples, barato, quando comparado a outros métodos e o mais específico método de triagem para detecção da presença de anticorpos IgE. A distância entre o teste com cada antígeno deve ser de pelo menos 3 cm (NELSON, 1993). A leitura deve ser feita entre o 10º e o 15º. minuto após a aplicação. Considera-se positiva uma reação com média da pápula maior ou igual a 3 mm de diâmetro. A resposta positiva ao teste cutâneo demonstra presença de atopia (SMITH, 1992). Nas crianças menores, o teste cutâneo pode ter um resultado negativo em virtude destas ainda não terem sido sensibilizadas para o alérgeno testado (BERNSTEIN & STORMS, 1995).

Esta resposta imediata determinada pelo teste cutâneo é uma reação de hipersensibilidade do tipo 1. O teste é executado com agulha ou puntores descartáveis, e a resposta se desenvolve em alguns minutos e se resolve em 1 a 2 horas. É atribuída à liberação de mediadores químicos do mastócito sensibilizado (PEPYS, 1975).

Para minimizar a chance de reações falso negativas, é recomendação do comitê de padronização de alérgenos e testes cutâneos da *Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica*, que os testes sejam executados duplamente. Outra maneira de aumentar a sensibilidade do teste por puntura é através de instrumentos que substituam as agulhas (MALLING, 1993).

Um estudo longitudinal com crianças neozelandesas revelou que o risco relativo para o desenvolvimento da asma e hiperreatividade das vias aéreas estava significativamente associado à resposta positiva aos testes cutâneos com antígenos dos ácaros domiciliares e epitélio de gato (SEARS, HERBISON, HOLDAWAY et al., 1989).

Os estudos sobre testes cutâneos estabeleceram uma prevalência alta de testes positivos em pacientes com asma. Uma correlação forte entre asma e teste cutâneo positivo aos ácaros domiciliares foi demonstrada em escolares ingleses (SMITH, 1978).

A identificação de ácaros como principal fonte de alérgenos na poeira domiciliar foi estabelecida a cerca de 30 anos (VOORHORST, SPIEKSMAN-BOEZEMAN & SPIEKSMAN, 1964). A partir desta data surgiram vários estudos a respeito da importância dos alérgenos na sensibilização de pacientes com asma (PLATTS-MILLS & de WECK, 1989).

As espécies de ácaros *D. pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* são as mais comuns relatadas na literatura, dado este que coincide com os achados na cidade de Curitiba (ROSARIO, 1992).

Os altos níveis de antígenos de ácaros nas casas determinam um aumento no número de crises. Em São Paulo observou-se que os alérgenos encontrados com maior frequência são de *Blomia tropicalis*, *D. pteronyssinus*, epitélio do gato e de barata (ARRUDA, RIZZO, CHAPMAN et al., 1991).

Os alérgenos do gato podem ser encontrados na poeira de casas com ou sem gato. Os altos níveis do alérgeno presentes mesmo em casas sem a presença do animal, podem induzir sintomas alérgicos nos pacientes sensíveis ao gato (BOLLINGER, EGGLESTON, FLANAGAN et al., 1996).

Na Nova Zelândia, em virtude da alta prevalência de doenças alérgicas, avaliou-se os níveis de *Fel d 1* na sala de aula de 11 escolas e no uniforme de 202 crianças. Concluiu-se que os níveis de *Fel d 1* eram maiores nas roupas das meninas e quando a criança possuía o animal em casa. Os locais da escola com carpete também tinham níveis maiores do alérgeno (PATCHETT, LEWIS, CRANE et al., 1997).

A administração de substâncias farmacológicas broncoconstritoras como a metacolina e histamina, são de reconhecido valor na avaliação da hiperreatividade brônquica e como instrumento epidemiológico (KORPPI & REMES, 1996), (SEARS, REA, BEAGLEHOLE et al., 1985).

Embora conhecida desde a antiguidade, só a partir da década de 20, houve interesse pela asma induzida por esforços. Os primeiros estudos, chegaram a resultados paradoxais: enquanto uns autores relataram que o exercício poderia aumentar a obstrução das vias respiratórias, outros chegaram à conclusão oposta. O problema só foi resolvido quando os pesquisadores observaram dois efeitos do exercício sobre os pacientes asmáticos, dependendo da duração: exercícios de curta duração tendem a resultar em broncodilatação, enquanto que exercícios de 4 a 12 minutos determinam broncoconstrição. Além da duração do exercício, o tipo de exercício também influencia os episódios de broncoespasmo (MARCONDES & ALFIERI, 1993).

O exercício físico induz a perda de calor durante a respiração, fato que pode em indivíduos asmáticos, desencadear do broncoespasmo (McFADDEN, 1987).

Adolescentes que responderam um questionário sobre fatores predisponentes para alergia e quadro de sibilância, realizaram prova de exercício. A prova foi considerada alterada se houvesse queda $\geq 15\%$ do valor do pico de fluxo expiratório basal. Do total, 110 (13,2%), tiveram prova positiva. Tinham história de doença alérgica 21,8% dos participantes e destes, 76,4% tiveram prova do exercício alterada. Esta prova é um procedimento econômico e fácil de ser realizado, por isto deve fazer parte da investigação de pacientes com suspeita de doença alérgica (VACEK, 1997).

Foi realizado estudo para determinar a prevalência dos sintomas de asma e a resposta brônquica ao exercício em crianças de 13 – 14 anos. Foram analisados 3.033 questionários (ISAAC). Do número total de crianças que responderam ao questionário, 2.842 realizaram prova do exercício. Considerou-se prova positiva a queda \geq a 15% do valor do pico de fluxo expiratório basal. A prevalência de “asma atual” (sibilos recentes + exercício alterado) foi de 4%. A frequência de sibilância foi de 10%. Do total de alunos, 324 (11%) apresentaram queda maior que 15% no pico de fluxo expiratório e destes, 29 (9%) tinham relato de asma no exercício (BUSQUETS, ANTO, SUNYER et al., 1996).

A labilidade brônquica induzida pelo exercício ocorreu em 1/3 dos parentes de criança com asma desencadeada pelo esforço. Com este estudo, procurou-se demonstrar um possível fator genético envolvido neste fenômeno (MARCONDES & ALFIERI, 1993).

Os testes de determinação da hiperreatividade brônquica, estão sendo utilizados cada vez mais para avaliação de pacientes asmáticos e como instrumento para estudo da hiperreatividade brônquica em indivíduos não alérgicos (BACKER, ULRIK, HANSEN et al., 1992; SEARS, JONES, HOLDAWAY et al., 1986; WOOLCOCK, PEAT, SALOME et al., 1987; CLIFFORD, RADFORD, HOWELL et al., 1989; HOPP, BEWTRA, NAIR et al., 1984).

Estas provas realizadas em indivíduos asmáticos, em geral, são positivas e a intensidade da hiperreatividade brônquica é proporcional a quantidade de substância inalada até ocorrer queda do VEF1 em 20 %. Contudo, uma pequena percentagem de indivíduos normais (3-4%), sem história de asma pode também ter teste positivo (COCKCROFT, BERSCHIED, MURDOCK et al., 1985).

Na avaliação da hiperreatividade brônquica, o paciente é submetido a inalações em doses crescentes da substância broncoconstritora e monitorização por espirometrias seriadas. Considera-se positivo quando há uma queda de 20 % do valor basal do VEF₁. O grau de hiperreatividade brônquica, determinado por esta queda de 20% denominada PC20, é classificada em leve (maior que 20 mg/ml), moderada (entre 2 - 20 mg/ml), grave (entre 0,025 - 2 mg/ml). Nesta etapa o paciente em geral apresenta tosse, sibilância e às vezes dispnéia, quadro este que pode ser revertido pelo uso de beta agonista (COCKCROFT, 1987).

Um estudo com crianças neozelandesas, demonstrou que 9-10% do grupo que não tinha sintomas ou diagnóstico de asma, tinha PC20 \leq 7,8 μ mol e 4-5 % tinha PC20 \leq 3,9 μ mol. O que mostra uma maior HRB nos indivíduos com história de asma (PATTEMORE, ASHER, HARRISSON et al., 1990).

Em vista da necessidade de obter dados mais precisos sobre a prevalência de asma em Curitiba, optou-se por repetir a fase I do ISAAC em nova amostra de escolares, uma vez que na aplicação realizada em 1995, os alunos não foram cadastrados. Pelo fato do próprio autor do estudo realizado em 1995 ter observado falhas neste instrumento de pesquisa, dado semelhante ao observado por outros autores, no presente estudo associou-se o TCA de leitura imediata, para a espécie de ácaro *D. pteronyssinus* que é a prevalente em nosso meio. Em uma segunda fase deste atual estudo, um grupo de alunos selecionados com base nas respostas ao questionário e resultado do teste alérgico fará prova de função pulmonar com broncoprovocação, novos testes cutâneos de leitura imediata e teste de esforço. Estes recursos diagnósticos foram associados ao questionário para que os dados de prevalência estejam o mais próximo possível dos valores reais.

2 JUSTIFICATIVAS E OBJETIVOS

Existem poucos estudos de prevalência da asma no Brasil. A aplicação de questionários padronizados pode auxiliar na determinação destes dados porém, pode subestimar ou superestimar a prevalência de determinada doença.

O teste cutâneo alérgico é um método útil para o diagnóstico de atopia e apresenta uma alta positividade em pacientes com asma.

A determinação da hiperreatividade brônquica, assim como as provas de exercício para a provocação de broncoespasmo, são também procedimentos úteis para avaliar de maneira indireta o grau de inflamação da via aérea e auxiliar no diagnóstico da doença alérgica.

A utilização de testes cutâneos alérgicos, provas de função pulmonar e provas do exercício associadas a aplicação do questionário podem minimizar os erros nos cálculos de prevalência da asma.

Os objetivos deste estudo foram:

- 1- Validar o questionário ISAAC em Curitiba em crianças de 13 e 14 anos divididas em dois grupos. O primeiro, formado por asmáticos atópicos em acompanhamento no serviço de Alergia e Imunologia da UFPR e o segundo, por crianças sem história de doença alérgica e com teste cutâneo negativo.
- 2- Avaliar a prevalência de asma em escolares de 13 e 14 anos da cidade de Curitiba.
- 3- Verificar a fidedignidade das respostas do questionário aplicado por meio de teste cutâneo alérgico, prova de função pulmonar e prova do exercício.
- 4- Determinar a prevalência de atopia por reações imediatas positivas ao teste com extrato do ácaro *D. pteronyssinus* na amostra estudada.
- 5- Estabelecer a hiperreatividade brônquica pela prova de função pulmonar à metacolina e teste de esforço na amostra de escolares avaliada.

3 CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Validação do Instrumento:

O questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) (anexo 2), acrescido de seis perguntas com a finalidade de identificar fatores de risco para doença alérgica, foi utilizado na fase inicial do estudo. As perguntas acrescentadas ao questionário padrão estão descritas abaixo:

- 1- Alguém em sua casa fuma?
- 2- Você fuma?
- 3- O pó de casa provoca tosse ou chio de peito?
- 4- Existem fábricas próximas ao local onde você mora?
- 5- Alguém na família (pai, mãe ou irmãos) tem alergia?
- 6- Tem animais (cão ou gato) que entram em casa?

Como este instrumento não havia sido validado em nossa população foram selecionados dois grupos de crianças com idade entre 13 e 14 anos, mesma faixa etária da amostra que seria avaliada nas escolas, para compor o grupo que fez parte da validação. O grupo denominado “asma” (GINA, 1995) foi composto por 32 crianças em acompanhamento em serviço de Alergia e Imunologia do Hospital de Clínicas da UFPR e o outro grupo foi denominado “controle” também composto por 32 crianças sem história de doenças alérgicas.

Considerou-se critério de exclusão, o uso de qualquer antihistamínico até sete dias antes da data da avaliação.

O grupo denominado “controle” foi composto por 16 meninos e 16 meninas que apresentavam teste cutâneo alérgico (TCA) ao ácaro *D. pteronyssinus* 5.000 AU negativo. O outro grupo denominado “asma”, foi também distribuído de igual forma e apresentavam TCA positivo ao *D. pteronyssinus* 5.000 AU. A aplicação do questionário foi repetida após 30 dias para testar a fidedignidade do instrumento

3.2 Aplicação do Instrumento em Amostra de Escolares:

Foram avaliados 3.271 escolares (confiança 99% - erro 1%) de 13 e 14 anos da cidade de Curitiba. O trabalho de campo foi feito pela própria autora e por outra aluna do curso de Pós-graduação – Mestrado em Pediatria, no período entre 11 de agosto a 19 de setembro de 1997.

O instrumento de pesquisa foi o questionário do ISAAC acrescido de perguntas para identificar fatores de risco para doença alérgica. Foi realizado também TCA para a espécie de ácaro *D. pteronyssinus* que é o alérgeno mais importante em nosso meio (ROSÁRIO, 1997).

A realização deste estudo, foi aprovada pelo Comitê de Ética Médica do Hospital de Clínicas da UFPR (anexo 3).

No ano de 1997, foram matriculados na Rede Escolar Pública e Particular de Curitiba, de primeira à oitava série, 266.709 alunos. Destes, 127.383 cursavam da quinta à oitava série do primeiro grau. Estes dados foram fornecidos pela Fundação Educacional do Estado do Paraná (FUNDEPAR).

A seleção das escolas foi feita utilizando-se a tabela de números aleatórios. A escola sorteada era marcada em um mapa contendo todas as escolas do Município de Curitiba, fornecido pela FUNDEPAR. Procurou-se manter uma distribuição homogênea das escolas respeitando-se porém a maior concentração destas na região central da cidade.

Fizeram parte do sorteio, 210 escolas de primeiro grau da quinta à oitava série e/ou primeira à oitava série diurno de Curitiba. Com estas características havia 129 escolas estaduais, 10 municipais e 71 particulares. Participaram do estudo 43 escolas (anexo 4). Destas, 35 eram estaduais, 3 municipais e 5 particulares. Houve dificuldade na aplicação do estudo nas escolas particulares onde apenas 5 aceitaram participar. Recusaram-se a participar 12 escolas e 33 foram excluídas por estarem localizadas próximas uma das outras. As escolas estaduais contribuíram com 2.233 alunos, as municipais com 612 e as particulares com 426 alunos.

Inicialmente, foi feito contato prévio com o diretor de cada escola para explicação do estudo e para que fosse entregue o termo de consentimento informado à escola e outro, em 2 vias, para cada aluno na faixa etária de 13 e 14 anos. O termo entregue ao aluno deveria ser devolvido assinado pelo pai ou responsável (1 das vias), no dia marcado para a avaliação. No termo de consentimento explicava-se, com linguagem acessível, finalidade do estudo e sua forma de aplicação (anexo 5 e 6).

No dia da avaliação, em uma sala de aula, explicava-se mais uma vez os objetivos do estudo aos alunos. De acordo com as normas do ISAAC, foi evitado uso do termo “asma” durante a fase de exposição e apresentação do questionário.

Os alunos preenchiavam uma folha de identificação contendo seu nome, sexo, idade, data da avaliação, nome da escola e endereço residencial. Após responderem às perguntas, os questionários eram recolhidos e revisados a fim de se evitar perdas por erro de preenchimento. Se houvesse erro, o aluno era chamado, apontado o erro e solicitado que refizesse de forma correta. Com esta medida, não houve perda de questionários por erro de preenchimento.

Todos os alunos foram submetidos ao TCA de leitura imediata com extrato padronizado e glicerinado de *D. pteronyssinus* 5.000AU/ml. Colocava-se 1 gota do extrato na linha média da região proximal do antebraço direito e com um puntor descartável, fazia-se pressão sobre a pele com ângulo de 90°. O tempo para leitura foi de 15 minutos. Considerou-se reação positiva aquela em que os dois maiores diâmetros perpendiculares das pápulas tinham valor médio igual ou superior a 3mm.

3.3 Aplicação de Procedimentos Diagnósticos:

Da amostra de 3.271 alunos avaliados nas escolas, 203 alunos foram selecionados para continuar os exames em uma segunda fase do estudo. Os critérios de seleção foram baseados nas respostas ao questionário associada a positividade do TCA ao ácaro *D. pteronyssinus* realizado na escola. Em virtude da dificuldade em selecionar alunos de alguns grupos, em particular do grupo denominado “asma negativo”, pela ausência de doença respiratória alérgica, a seleção não foi randomizada. Os alunos foram então pareados por idade, sexo (respeitando o maior número de meninas que participaram da primeira fase do estudo), resposta ao questionário e resultado do TCA realizado nas escolas.

Um dos grupos foi denominado de “controle negativo” pois teve TCA negativo na escola (n=51). Outro grupo foi denominado, “controle positivo”, neste grupo, os alunos não referiam sintomas respiratórios, porém o teste alérgico foi positivo. Os grupos seguintes foram chamados “asma” sendo a seleção baseada nos critérios de “Provável asma” (ROSÁRIO & FERRARI, 1999). Um grupo apresentava TCA negativo (“asma negativo”) (n=50) e outro positivo (“asma positivo”) (n=52).

Todos os 203 alunos realizaram prova de função pulmonar com espirômetro elétrico Fukuda, após treinamento da manobra de capacidade vital forçada até obter curvas aceitáveis. Verificou-se os valores da CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}, em comparação aos valores normais para altura.

Após a realização da espirometria basal, os alunos iniciavam a prova de função pulmonar com avaliação da hiperreatividade brônquica à metacolina. Utilizou-se 100 mg para fazer as diluições em mg/ml (0.125, 0.250, 0.50, 1, 2, 4, 8) (COCKCROFT, 1987). Segundo orientações do ISAAC, em estudos epidemiológicos pode-se iniciar a avaliação da reatividade brônquica à metacolina na concentração de 0,125mg/ml.

Fazia-se inalação sob máscara com soro fisiológico 0.9% por 2 minutos (volume corrente) com uso de nebulímetro Hudson previamente calibrado e após, nova espirometria que servia de base para cálculo da diminuição do $VEF_1 \geq 20\%$, pela inalação de metacolina. Eram registrados os valores do VEF_1 com 30 segundos, 90 segundos e 3 minutos. Iniciava-se a partir deste período a sequência de inalações de metacolina sob máscara sempre por um período de 2 minutos em volume corrente. Fazia-se um intervalo de 5 minutos após o término do procedimento anterior, sendo a próxima concentração de metacolina o dobro da anterior, com volume total de 2 ml no nebulímetro. No final de cada nebulização, fazia-se o registro do VEF_1 em 30 segundos, 90 segundos e três minutos. Após o término das inalações ou após a queda do $VEF \geq 20\%$, era administrado broncodilatador de ação curta na dose de 200 mcg, com medida do VEF_1 após 2 minutos.

Após a avaliação da função pulmonar e da hiperreatividade brônquica, os 203 alunos foram submetidos a novos testes cutâneos com extratos glicerinados de *Blomia tropicalis*, *Blatella germanica*, *Periplaneta americana* e epitélio de gato, além do controle negativo e da histamina 10mg/ml usada como controle positivo. A distância entre os alérgenos era de 3 cm e entre eles e os controles de 5 cm. O teste alérgico foi feito com o uso de agulha descartável. Aplicava-se uma gota do extrato alérgico na superfície do antebraço direito e fazia-se punção com agulha em ângulo de 20° com a pele. A leitura era realizada após 15 minutos e o resultado considerado positivo quando a média do maior diâmetro com o perpendicular a ele apresentasse pápula $\geq 3\text{mm}$ (PEPYS, 1975).

Com 6 horas de intervalo, realizava-se no mesmo dia a provocação com exercício em sala própria onde a temperatura média se manteve entre 18° e 20° . Nesta prova, anotava-se o peso, a altura e a frequência cardíaca basal pré exercício. A esteira ergométrica era então elevada até 10° e a criança andava por 2 minutos, com o nariz bloqueado por pinça nasal. Fazia-se o registro da frequência cardíaca no monitor cardíaco e do PFE em aparelho específico para este fim. A partir deste período, a velocidade da esteira era aumentada progressivamente até atingir 4 milhas/hora ou a frequência cardíaca máxima para a idade. O aluno permanecia nesta velocidade por 4 minutos. Registrava-se a frequência cardíaca atingida. A velocidade era reduzida até parar a esteira e iniciava-se o registro do PFE com 2, 3, 5, 10, 15 e 20 minutos após parar a corrida. No final do exame administrava-se broncodilatador de ação curta na dose de 200mcg e fazia-se nova medida do PFE após 2 minutos. Considerava-se o exame alterado se houvesse queda $\geq 15\%$ no valor do PFE em relação ao basal antes do início da corrida.

3.4 Análise Estatística:

Os questionários referentes a validação foram digitados no pacote estatístico denominado STATGRAPHICS PLUS. Para facilitar a análise, o banco de dados foi exportado para o pacote denominado STATISTICA.

A análise estatística da validação e da fidedignidade foi realizada no Laboratório de Estatística da UFPR. Foram calculadas a sensibilidade e a especificidade para todas as questões. A sensibilidade identifica a proporção de indivíduos com a doença, que têm TCA positivo e especificidade é a proporção dos indivíduos sem a doença e que têm TCA negativo(FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

Utilizou-se o teste de McNemar, para comparar as respostas obtidas na primeira aplicação do questionário, com aquelas obtidas trinta dias após.

Os 3.271 questionários dos escolares foram digitados no programa EPI-INFO 6.0, que é um programa utilizado em estudos epidemiológicos. Para facilitar a análise estatística, o banco de dados foi exportado para o pacote estatístico denominado STATISTICA.

Na análise estatística, utilizou-se o teste do Qui-quadrado que identifica a diferença entre variáveis categóricas. Nos escolares buscava-se saber se existia correlação entre as respostas de duas questões (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

Sensibilidade foi definida como a proporção de crianças que tinham sintomas de asma entre aquelas com teste cutâneo positivo e especificidade definida como a proporção de crianças sem sintomas entre as que tinham teste negativo (BRAUN-FAHRLANDER, WUTHRICH, GASSNER et al., 1997).

A razão de chance foi definida como a possibilidade de um indivíduo que sofresse influencia de algum dos fatores de risco citados desenvolver asma.

Foi calculado o valor preditivo positivo das questões, que é a probabilidade de doença em um indivíduo com TCA positivo; é dependente da prevalência, ou seja, prevalência baixa, valor preditivo baixo (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER).

O teste de proporção entre duas variáveis, foi utilizado para identificar possíveis diferenças entre o estudo realizado em 1995 e o atual.

Para o estudo da consistência interna do questionário, utilizou-se o alfa de Cronbach, calculado por uma matriz de correlações, onde as variáveis representam o número de itens (CRONBACH, 1951). O alfa varia entre 0 e 1 e discrimina entre todos os itens da escala, o papel de cada um para o resultado final, ou seja, aqueles que têm maior ou menor correlação com os demais. Considera-se grau de fidedignidade aceitável, um coeficiente alfa maior que 0,8. As correlações são pouco atenuadas por erros aleatórios de mensuração e o instrumento pode ser utilizado em estudos de população (NOVIK & LEWIS, 1967).

Na segunda fase, analisou-se os resultados do VEF₁ para cada um dos quatro grupos, a resposta à metacolina por grupo, a positividade dos outros antígenos testados, a presença de provável rinite nos quatro grupos, a relação das respostas ao questionário com a prova da metacolina e a correlação dada pelo Coeficiente de Correlação de Pearson entre VEF₁% e o PFE% para os quatro grupos estudados.

3.5 Questionário Comentado:

A seguir são apresentadas as perguntas do questionário padrão do ISAAC com as justificativas para cada questão contidas no manual de orientação do próprio projeto.

1: Você alguma vez teve chio de peito?

Esta pergunta é baseada no questionário da IUATLD. Ela não faz menção a “ataques” de sibilância, para identificar crianças com sintomas respiratórios persistentes que não são claramente crises. Esta tem sido vista como uma questão bastante sensível nesse tipo de estudo.

2: Você teve chio de peito nos últimos 12 meses?

A limitação a um período de 12 meses reduz erros de memória e torna o trabalho independente do mês de execução. Esta tem sido a pergunta mais útil para se estabelecer a prevalência da doença sibilante.

3: Quantos ataques de chio de peito você teve nos últimos 12 meses?**4: Nos últimos 12 meses, em média quantas vezes você acordou por chio de peito?**

Essa questão oferece duas alternativas para quantificar a frequência das crises de sibilância. A dificuldade com o conceito de “ataques” e a dificuldade em quantificar a frequência de asma recorrente levou à inclusão desta questão, para identificar e quantificar sibilos persistentes.

5: Nos últimos 12 meses você teve chio de peito tão forte que não podia falar mais de duas palavras entre cada respiração?

Existe uma carência de informações epidemiológicas relativas a asma aguda e grave, que é relevante para estudos comparativos internacionais de admissão hospitalar e estatísticas de mortalidade. Essa questão busca suprir essa falha.

6: Você alguma vez teve asma?

Todos são perguntados sobre história de diagnóstico de asma, pois ocasionalmente asma pode ser diagnosticada na ausência de sibilos (com base em tosse noturna recorrente, por exemplo).

7: Você teve chio de peito após exercício físico nos últimos 12 meses?

Embora esta questão devesse ser colocada como complemento à questão 2, em alguns estudos populacionais foi notado que ela serve para identificar algumas crianças que negam história de sibilância.

8: Nos últimos 12 meses, você teve tosse seca durante a noite não associada a gripe ou resfriado ou qualquer outra infecção pulmonar?

Tosse noturna é considerada uma forma alternativa de apresentação da asma, e essa questão foi incluída para aumentar a sensibilidade do questionário, embora sua especificidade em estudos populacionais não esteja esclarecida.

4 MATERIAIS

Foram empregados neste estudo os seguintes materiais:

- Puntor descartável (Alko do Brasil);
- Extrato glicerinado padronizado de *D. pteronyssinus* 5000 AU (Bayer – USA);
- Estetoscópio LittmannTM 3M– USA;
- Aparelho para medida de Pico de Fluxo Expiratório – Mini Wright, Clement Clarke International (England);
- Cloridrato de Metacolina (Sigma – USA);
- Balança de precisão E. Mettler – Zurich;
- Expirômetro portátil Fukuda Denshi Spirosift 3000, Japão;
- Compressor portátil Pro Neb (Pari) Alemanha;
- Nebulímetros – Hudson RCI, Neb-U-Mist, (USA);
- Máscara Fanen – Brasil;
- Aerolin spray, Glaxo Welcome;
- Extrato glicerinado de *Blomia tropicalis*- IPI ASAC ;
- Extrato glicerinado de *Blatella germânica*- IPI ASAC;
- Extrato glicerinado de *Periplaneta americana*- IPI ASAC;
- Extrato glicerinado de epitélio de gato- IPI ASAC;
- Excipiente (soro fisiológico + glicerol);
- Dihidro cloridrato de histamina, 10mg/ml(Sigma – USA);
- Agulha descartável BD 13X4.5;
- Esteira ergométrica EG 500 – Funbec;
- Monitor cardíaco TC 500 – Funbec.

5 RESULTADOS

I - VALIDAÇÃO

Para a validação do questionário ISAAC, 32 crianças com diagnóstico de asma e 32 considerados controles foram avaliados.

Observou-se alta especificidade para todas as perguntas, mas somente quatro das oito questões apresentavam boa sensibilidade, o que mostra uma melhor capacidade do questionário em identificar indivíduos normais que os indivíduos doentes(tabela 1).

O menor valor da especificidade foi de 81,2% para a pergunta sobre chio no peito alguma vez e o maior foi de 100% para as questões sobre chio de peito nos últimos 12 meses, ataques de chio nos últimos 12 meses, acordar à noite por chio e limitação da fala.

A sensibilidade foi de 34% para a questão sobre limitação da fala e de 100% para a pergunta sobre chio de peito alguma vez.

TABELA 1: Análise da Sensibilidade e Especificidade das respostas dadas pelos grupos constituídos por crianças com asma (n=32) e controles não asmáticos(n=32).

PERGUNTAS	SENSIBILIDADE	ESPECIFICIDADE
1. Chio de peito alguma vez	100%	81,2%
2. Chio/ 12 meses	91%	100%
3. Ataques de chio/ 12 meses	87,5%	100%
4. Acordar por chio/12 meses	50%	100%
5. Limitação da fala	34%	100%
6. Teve asma	81,2%	97%
7. Sibilância aos exercícios	47%	94%
8. Tosse noturna	50%	94%

Quando o questionário ISAAC e as perguntas acrescentadas à ele, foram reaplicadas, nos mesmos indivíduos, 30 dias após a primeira aplicação, mostraram-se reprodutíveis pelo teste de McNemar com exceção das perguntas sobre limitação da fala e história familiar de alergia (tabelas 2 e 3).

TABELA 2: Resposta do questionário em duas ocasiões, com intervalo de 30 dias, para o grupo asma (n=32).

QUESTÕES	ASMA	ASMA	McNEMAR
	1	2	
1. Chio de peito alguma vez	32 (100%)	31 (97%)	NS
2. Chio de peito/ 12 meses	29 (90,6%)	29 (90,6%)	NS
3. Ataques de chio/ 12 meses	28 (87,5%)	28 (87,5%)	NS
4. Acordou por chio/ 12 meses	16 (50%)	15 (47%)	NS
5. Limitação da fala	11 (34,4%)	13 (40,6%)	P<0,001
6. Teve asma	26 (81,2%)	27 (84,4%)	NS
7. Sibilância aos exercícios	15 (47%)	15 (47%)	NS
8. Tosse noturna	16 (50%)	17 (53 %)	NS
9. Alguém fuma	11 (34,4%)	10 (31,2%)	NS
10. Você fuma	0	0	NS
11. Pó de casa causa tosse/chio	22 (68,7%)	22 (68,7%)	NS
12. Fábricas onde mora	8 (25%)	8 (25%)	NS
13. Alguém com alergia	23 (84,4%)	27 (65,6%)	P<0,001
14. Animais em casa	16 (50%)	16 (50%)	NS

1: Primeira aplicação do questionário

2: Segunda aplicação do questionário 30 dias após

TABELA 3: Comparação entre as respostas dos grupos “asma” (n=32) e “controle”(n=32) ao questionário ISAAC.

QUESTÕES	ASMA		CONTROLE	
	1	2	1	2
1. Chio de peito alguma vez	32 (100%)	31 (97%)	6 (18,7%)	5(15,6%)
2. Chio de peito/ 12 meses	29 (90,6%)	29 (90,6%)	0	2 (6,2%)
3. Ataques de chio/ 12 meses	28 (87,5%)	28 (87,5%)	0	1 (3,1%)
4. Acordou por chio/ 12 meses	16 (50%)	15 (47%)	0	1 (3,1%)
5. Limitação da fala	11 (34,4%)	13 (40,6%)	0	0
6. Teve asma	26 (81,2%)	27 (84,4%)	1 (3,1%)	1 (3,1%)
7. Sibilância aos exercícios	15 (47%)	15 (47%)	2 (6,2%)	3 (9,4%)
8. Tosse noturna	16 (50%)	17 (53,1%)	2 (6,2%)	0

1: Primeira aplicação do questionário

2: Segunda aplicação do questionário 30 dias após

O grupo de asmáticos respondeu de forma diferente do grupo controle($p < 0,001$) a todas as perguntas do questionário(tabela 4) porém, não houve diferença na resposta em três das seis perguntas acrescentadas a este instrumento (tabela 5).

Estes dados mostram que o questionário ISAAC para asma é melhor para identificar indivíduos não doentes porém, apesar da sensibilidade ser mais baixa, é também capaz de identificar os prováveis asmáticos. Todas as perguntas do questionário foram reprodutíveis, ou seja, ao repetir a aplicação o padrão das respostas se manteve.

TABELA 4: Comparação das respostas ao questionário ISAAC entre grupos “asma” (n=32) e “controle”(n=32).

QUESTÕES	ASMA	CONTROLE
1. Chio de peito alguma vez	32 (100%)	6 (18,7%)*
2. Chio de peito/ 12 meses	29 (90,6%)	0 *
3. Ataques de chio/ 12 meses	28 (87,5%)	0 *
4. Acordou por chio/ 12 meses	16 (50%)	0 *
5. Limitação da fala	11 (34,4%)	0 *
6. Teve asma	26 (81,2%)	1 (3,1%) **
7. Sibilância aos exercícios	15 (47%)	2 (6,2%) **
8. Tosse noturna	16 (50%)	2 (6,2%) **

* $p < 0,001$: Teste Exato de Fisher

** $p < 0,001$: Teste de χ^2 com correção de Yates

TABELA 5: Comparação das respostas às perguntas acrescentadas ao questionário ISAAC entre os grupos “asma” (n=32) e “controle” (n=32).

QUESTIONÁRIO	ASMA	CONTROLE	p
1. Alguém fuma	11 (34,4%)	20 (62,5%)	p<0,001
2. Você fuma	0	1 (3,1%)	NS
3. Pó de casa causa tosse/chio	22 (68,7%)	0	p<0,001
4. Fábricas onde mora	8 (25%)	7 (22%)	NS
5. Alguém com alergia	23 (72%)	12 (37,5%)	p<0,001
6. Animais em casa	16 (50%)	21 (65,6%)	NS

II - ANÁLISE DO QUESTIONÁRIO ISAAC E PERGUNTAS

ACRESCIDAS NA AMOSTRA DE ESCOLARES:

Participaram do estudo 3.271 escolares com idade entre 13 e 14 anos moradores em Curitiba. Destes, 1.957 (60%) eram do sexo feminino e 1.314 (40%) do sexo masculino.

Independente do sexo, 1.646 crianças (50,3%) responderam de modo afirmativo à pergunta sobre chio no peito alguma vez. Destes, 913 (28%) referiram chio de peito nos últimos 12 meses. Dos 913 alunos, 130(4%) apresentaram mais de quatro crises no último ano. A resposta afirmativa para a questão “teve asma” foi obtida em 268 (8%) dos alunos.

Nas questões inseridas ao questionário, 1.182 (36%) dos alunos responderam que o pó de casa provoca tosse ou chio, 1.862 (57%) que alguém na família tem alergia e 1.526 (46,7%) que possuem animais em casa (tabela 6).

TABELA 6: Frequência das respostas ao questionário ISAAC e das perguntas anexadas a ele (n= 3.271).

QUESTIONÁRIO ISAAC	FREQUÊNCIA
1. Chio de peito alguma vez	1646 (50,3%)
2. Chio de peito/ 12 meses	913 (28%)
3. Ataques de chio/ 12 meses	
nenhum	68 (2%)
1 – 3 ataques	715 (22%)
4 – 12 ataques	103 (3%)
mais 12 ataques	27 (1%)
4. Acordou por chio/ 12 meses	
nunca	476 (14,5%)
< 1 noite	308 (9,4%)
1 + noites	129 (4%)
5. Limitação da fala	195 (6%)
6. Teve asma	268 (8%)
7. Sibilância aos exercícios	875 (27%)
8. Tosse noturna	1.295 (40%)
9. Alguém fuma	1.882 (57,5%)
10. Você fuma	197 (6%)
11. Pó de casa provoca tosse /chio	1.182 (36%)
12. Existem fábricas onde mora	675 (21%)
13. Alguém na família tem alergia	1.862 (57%)
14. Tem animais em casa	1.526 (47%)

Ao analisar a amostra dos 3.271 escolares separados por sexo, observou-se que a frequência das respostas afirmativas foi maior no sexo feminino para as perguntas sobre chio de peito alguma vez, sibilância no exercício e tosse noturna($p < 0,001$) (tabela7).

TABELA 7: Frequência das respostas afirmativas ao questionário ISAAC no grupo estudado, conforme o sexo (n=3.271).

QUESTÕES	TOTAL	FEMININO	MASCULINO	p*
1. Chio de peito alguma vez	1646	1066(65%)	580(35%)	$p < 0,001$
2. Chio de peito/ 12 meses	913	605 (66%)	308 (34%)	NS
3. Ataques de chio/ 12 meses	845	565 (67%)	280 (33%)	NS
4. Acordou por chio/ 12 meses	437	301 (69%)	136 (31%)	NS
5. Limitação da fala	195	130 (67%)	65 (33%)	NS
6. Teve asma	268	168 (63%)	100 (37%)	NS
7. Sibilância aos exercícios	875	568 (65%)	307 (35%)	$p < 0,001$
8. Tosse noturna	1295	891 (45%)	404 (31%)	$p < 0,001$

* Teste do χ^2

Ao analisar a frequência das respostas afirmativas ao questionário e às perguntas inseridas, com o teste cutâneo ao ácaro *D. pteronyssinus* 5.000AU, realizado nas escolas observou-se que dos 3.271 alunos avaliados, 410 que responderam ter tido chio no último ano tiveram teste positivo assim como 64 dos que afirmaram ter que acordar 1 ou mais noites/ semana, 153 dos que afirmaram ter asma, 468 dos que referiram tosse ao contato com pó e 631 dos que tem outros casos de alergia na família (tabela 8). Independente das resposta ao questionário, dos 3.271 escolares 1.024 (31,3%) tiveram teste cutâneo positivo a esta espécie de ácaro.

TABELA 8: Frequência das respostas afirmativas ao questionário ISAAC e do teste cutâneo positivo ao ácaro *D. pteronyssinus* realizado nos escolares (n= 3.271).

QUESTÕES	TESTE POSITIVO
1. Chio de peito alguma vez	660
2. Chio de peito/ 12 meses	410
3. Ataques de chio/ 12 meses	
nenhum	22
1 – 3 ataques	306
4 – 12 ataques	62
mais 12 ataques	20
4. Acordou por chio/ 12 meses	
nunca	193
< 1 noite	153
1 + noites	64
5. Limitação da fala	101
6. Teve asma	153
7. Sibilância aos exercícios	376
8. Tosse noturna	428
9. Alguém fuma	565
10. Você fuma	45
11. Pó de casa provoca tosse /chio	468
12. Existem fábricas onde mora	213
13. Alguém na família tem alergia	631
14. Tem animais em casa	480

Com o critério elaborado por FERRARI, 1997 para análise do que se denominou “Provável asma”, observou-se que 326(10%) apresentaram 1 a 3 crises de chio no último ano associadas a sono interrompido, 109(3,3%) apresentaram 1 a 3 crises de chio com sibilância ao exercício e tosse noturna e 130(4%) referiram 4 ou mais crises de chio no último ano (tabela 9).

TABELA 9: Provável prevalência de asma na amostra de 3.271 escolares.

QUESTÕES	TOTAL
1-3 crises/ 12 meses com sono interrompido por chio	326(10%)
1-3 crises/ 12 meses com sibilância no exercício e tosse noturna	109(3,3%)
4 ou mais crises de chio no último ano	130(4%)
Total	565(17,3%)

Quando estes mesmos critério de “Provável asma” foram analisados por sexo houve diferença nas respostas para as questões sobre 1 a 3 crises com sono interrompido ($p<0,001$). Nos dois outros critérios não se observou diferença na distribuição por sexo (tabela 10).

TABELA 10: Frequência da “Provável asma” por sexo (n=3.271).

QUESTÕES	n	FEMININO	MASCULINO	p*
1 - 3 crises/ 12 meses com sono interrompido por chio	326	228 (70%)	98 (30%)	$p<0,001$
1 - 3 crises/ 12 meses com sibilância no exercício e tosse noturna	109	74 (68%)	35 (32%)	NS
4 ou mais crises nos últimos 12 meses	130	84 (65%)	46 (35%)	NS
Total		386(68%)	179(32%)	

Teste do χ^2

A associação dos critérios de “Provável asma” com o resultado do teste cutâneo alérgico com extrato de *D. pteronyssinus* 5.000AU mostrou prevalência de prováveis asmáticos de 8,6%. Dos que relataram 1 a 3 crises e sono interrompido, 146 (4,5%) tinham teste alérgico positivo e 180 (5,5%) teste alérgico negativo. Com 1 a 3 crises de chio e sibilância ao exercício com tosse noturna, 52 (1,6%) tinham teste alérgico positivo e 57 (1,7%) teste negativo. Para o critério mais de 4 crises, o teste foi positivo em 82 (2,5%) e negativo em 48 (1,5%) (tabela 11).

TABELA 11: Frequência da positividade do teste com *D. pteronyssinus* 5.000AU em relação às questões para o critério “Provável asma” (n=3.271).

PROVÁVEL ASMA	n	TESTE POSITIVO	TESTE NEGATIVO
1-3 crises/ 12 meses com sono interrompido	326	146/3271(4,5%)	180/3271(5,5%)
1-3 crises/ 12 meses com sibilância no exercício e tosse noturna	109	52/3271(1,6%)	57/3271(1,7%)
4 ou mais crises no último ano	130	82/3271(2,5%)	48/3271(1,5%)
Total		280 (8,6%)	285 (8,7%)

Outro parâmetro para avaliar a prevalência de asma pelo questionário ISAAC é a análise da “Possível asma” (BROWN, DOWNS, XUAN et al., 1996). Neste critério, seleciona-se a resposta afirmativa para a pergunta sobre chio no peito no último ano e a resposta negativa para a pergunta “já teve asma”. Outra combinação possível é a resposta negativa para a pergunta chio no último ano e afirmativa para a questão “já teve asma”. Para o primeiro item 743 (22,7%) dos alunos preencheram este critério e para o segundo, 57 (1,7%).

Quando associou-se os dados de “Possível asma” ao teste cutâneo alérgico com extrato de *D. pteronyssinus* 5.000AU, 307 (9,4%) dos alunos que apresentaram chio de peito sem história de asma tiveram teste alérgico positivo e 39 (1,2%) dos alunos com história de asma mas sem relato de chio nos últimos 12 meses apresentaram teste alérgico positivo (tabela 12).

TABELA 12: Cálculo da “Possível asma” e associação deste com o teste cutâneo alérgico ao *D. pteronyssinus* (n=3.271).

POSSÍVEL ASMA	TESTE POSITIVO	TESTE NEGATIVO	TOTAL
Chio de peito/ 12 meses sem história de asma	307(9,4%)	436(13,3%)	743(22,7%)
Sem chio de peito/ 12 meses e com história de asma	39(1,2%)	18(0,5%)	57(1,7%)

Outro critério que tenta identificar os prováveis casos de asma chama-se “Asma recente” (BROWN, DOWNS, XUAN et al., 1996) . Neste critério associa-se a história positiva de chio no último ano com o diagnóstico de asma. Quando associou-se este critério ao teste cutâneo pode-se observar que 3,1% tinham teste positivo ao *D. pteronyssinus* 5.000AU (anexo 7).

Para identificar possíveis diferenças na frequência da resposta para a questão sobre ataques de chio no último ano com relação ao sexo, a amostra de escolares foi dividida. Não houve porém diferença entre os grupos, o que mostra a não associação entre as variáveis, sexo e número de crises no último ano (anexo 8).

Do mesmo modo, os alunos foram separados por sexo para a análise da questão chio de peito no último ano e também não houve associação entre as variáveis (anexo 9).

Das perguntas acrescentadas ao questionário ISAAC com a finalidade de se identificar fatores de risco, associou-se a resposta à pergunta “teve asma” comparando-a com a pergunta inserida sobre história familiar de alergia. Dos 3.271 escolares avaliados, 185(5,6%) responderam afirmativamente às duas perguntas, 1.677 (51,4%) afirmaram ter na família casos de alergia porém não referiram asma e 83 (2,5%), responderam “sim” para a questão sobre o diagnóstico de asma e “não” para a pergunta sobre história familiar. Não foi observada associação entre as variáveis (tabela 13).

TABELA 13: Associação da pergunta “teve asma” com a questão inserida sobre história familiar de alergia(n=3.271).

TEVE ASMA	HISTÓRIA FAMILIAR		p*
	POSITIVA	NEGATIVA	
Sim	185(5,6%)	83(2,5%)	NS
Não	1677(51%)	1326(40,5%)	NS

* Teste do χ^2

Ao unir a resposta ao questionário com a positividade do teste cutâneo alérgico ao ácaro *D. pteronyssinus*, observou-se que 410 (12,5%) que responderam de modo afirmativo à questão sobre chio no último ano tiveram teste alérgico positivo, 82 (2,5%) dos que relataram mais de 4 crises no último ano também apresentaram teste positivo à esta espécie de ácaro. Nos escolares com sintomas ao exercício em 376 (11,5%) o teste foi positivo e os 428 (13%)que responderam ter tosse noturna o resultado do teste também foi positivo (anexo 10).

Determinou-se a Razão de chance e o respectivo Intervalo de confiança para todas as questões acrescentadas ao questionário ISAAC. Obteve-se valor igual ou superior a 1 para a pergunta sobre tosse/ chio provocados pelo pó de casa, fábricas próximas ao local de moradia e para pergunta sobre história familiar de alergia (tabela 14).

TABELA 14: Cálculo da Razão de Chance (OR) e Intervalo de Confiança para as questões acrescentadas ao questionário ISAAC (n=3.271).

PERGUNTAS	RAZÃO DE CHANCE	INTERVALO DE CONFIANÇA
Alguém fuma?	0,87	0,75 < OR < 1,01
Você fuma?	0,63	0,44 < OR < 0,90
Pó de casa provoca tosse /chio?	1,81	1,55 < OR < 2,11
Existem fábricas onde mora?	1,01	0,84 < OR < 1,22
Alguém na família tem alergia?	1,33	1,14 < OR < 1,55
Tem animais em casa?	0,86	0,74 < OR < 1,00

O Valor preditivo positivo foi calculado para as perguntas do questionário ISAAC sendo que o maior valor (0,57) foi para a questão “teve asma” e o menor(0,33) para a questão sobre tosse noturna (tabela 15).

TABELA 15: Valor preditivo positivo para o questionário ISAAC (n=3.271).

QUESTIONÁRIO	VALOR PREDITIVO POSITIVO
1. Chio de peito alguma vez	0,40
2. Chio de peito 12 meses	0,45
3. Ataques de chio 12 meses	0,46
4. Acordou por chio 12 meses	0,50
5. Limitação da fala	0,52
6. Teve asma	0,57
7. Sibilância aos exercícios	0,43
8. Tosse noturna	0,33

A frequência das respostas afirmativas foram comparadas às respostas obtidas em 1995 quando 2.946 escolares da mesma faixa etária responderam o questionário ISAAC. Utilizou-se o teste estatístico para duas proporções e houve diferença nas respostas às perguntas chio de peito alguma vez, chio de peito no último ano, 1-3 ataques de chio no último ano, acordar à noite por chio, sibilância no exercício e tosse noturna ($p < 0,001$) (tabela 16).

TABELA 16: Análise das frequências das respostas afirmativas do questionário ISAAC aplicado em 1995 (n= 2.946) e ISAAC utilizado neste estudo (n= 3.271).

QUESTIONÁRIO	FREQUÊNCIA ATUAL	FREQUÊNCIA ISAAC 95	P*
1. Chio de peito alguma vez	1646 (50,3%)	1189 (40,4%)	P<0,001
2. Chio de peito/ 12 meses	913 (28%)	544 (18,5%)	P<0,001
3. Ataque de chio/ 12 meses			
1 – 3	715 (22%)	424 (14,4%)	P<0,001
4 - 12	103 (3%)	80 (2,7%)	NS
mais de 12	27 (1%)	21 (0,7%)	NS
4. Acordou por chio/ 12 meses			
< 1 noite	308 (9,4%)	187 (6,4%)	P<0,001
1 + noites	129 (4%)	81 (2,8%)	P<0,001
5. Limitação da fala	195 (6%)	136 (4,6%)	NS
6. Teve asma	268 (8%)	249 (8,5%)	NS
7. Sibilância aos exercícios	875 (27%)	584 (19,8%)	P<0,001
8. Tosse noturna	1295 (39,6%)	888 (30,1%)	P<0,001

* Teste estatístico para duas proporções

O cálculo do alfa de Cronbach foi feito para cada pergunta do questionário e para as perguntas acrescentadas à ele. O valor do alfa para as perguntas do ISAAC foi de 0,822, sendo considerada a melhor questão aquela que perguntava sobre chio no último ano e a pior a sobre tosse noturna (tabela 17). Para as perguntas inseridas o valor do alfa foi considerado baixo (0,242). A pior questão foi a que perguntava sobre alergia na família e a com valor mais alto a sobre presença de animais em casa (tabela 18).

TABELA 17: Cálculo do alfa de Cronbach para cada questão do questionário ISAAC (n=3.271).

QUESTÕES	Alfa de Cronbach
1. Chio de peito alguma vez	0,792
2. Chio 12 meses	0,756
3. Ataques de chio 12 meses	0,758
4. Acordar por chio 12 meses	0,789
5. Limitação da fala	0,814
6. Teve asma	0,825
7. Sibilância aos exercícios	0,810
8. Tosse noturna	0,831

TABELA 18: Cálculo do alfa de Cronbach para as questões inseridas ao questionário ISAAC (n=3.271).

PERGUNTAS INSERIDAS	Alfa de Cronbach
1. Alguém fuma	0,160
2. Você fuma	0,145
3. Pó de casa causa tosse/ chio	0,121
4. Fábricas onde mora	0,150
5. Alguém com alergia	0,183
6. Animais em casa	0,120

III - SEGUNDA FASE DO ESTUDO

Para a segunda etapa deste estudo, 203 escolares foram selecionados para continuar a avaliação. Os critérios de seleção foram baseados na positividade do teste cutâneo ao *D. pteronyssinus* 5.000AU realizado nas escolas e na resposta ao questionário ISAAC. Foram formados grupos denominados “grupo controle”(n=101), os alunos que não apresentavam história compatível com o diagnóstico de asma e “grupo asma” (n=102) os que preenchiam um dos critérios da “Provável asma” já citados. Os escolares foram divididos em quatro grupos: “asma negativo”, “asma positivo”, “controle negativo”, “controle positivo”.

Todos os 203 alunos realizaram espirometria basal antes de iniciar as inalações com soro fisiológico e metacolina.

Dos 50 alunos que integraram o grupo “asma negativo”, 9 apresentaram VEF1 basal entre 60-80% do valor esperado, mas nenhum teve valor $< 60\%$. No grupo “asma positivo” dos 52 alunos, 7 tinham VEF1 basal entre 60-80% do esperado e 1 valor $<60\%$. No grupo “controle negativo” dos 51, 5 tinham valor entre 60-80% e no grupo “controle positivo” dos 50, 8 apresentaram valor entre 60-80% do esperado. Nos grupos controle, não foi evidenciado nenhum valor do VEF1 basal $<60\%$ (tabela19).

TABELA 19: Distribuição de casos nos 4 grupos, em relação ao percentual do VEF1 (n=203).

<i>VEF1 (%)</i>	<i>ASMA -</i>	<i>ASMA +</i>	<i>CONTROLE -</i>	<i>CONTROLE +</i>
> 80	41	44	46	42
60-80	9	7	5	8
<60	-	1	-	-
Total	50	52	51	50

A média do percentual do VEF1 basal no grupo “asma negativo” foi 88,4% sendo o menor valor 62% e o maior 114%. No grupo “asma positivo” a média foi 85%, o valor mínimo 45% e o máximo 104%. No grupo “controle negativo” a média do VEF1 foi 94%, o valor mínimo e máximo de 76% e 134% respectivamente e no grupo “controle positivo” a média foi de 87%, mínimo de 74% e máximo de 100% (tabela 20).

TABELA 20 : Estatística descritiva do VEF1 em porcentagem do normal esperado, para os 4 grupos (n=203).

VEF1(%)	Asma -	Asma +	Controle -	Controle +
	n=50	n=52	n=51	n=50
Média	88,4	85	94	87
Mediana	87	86	92,5	86
Desvio padrão	8,15	9,8	10,5	6,3
Mínimo	62	45	76	74
Máximo	114	104	134	100

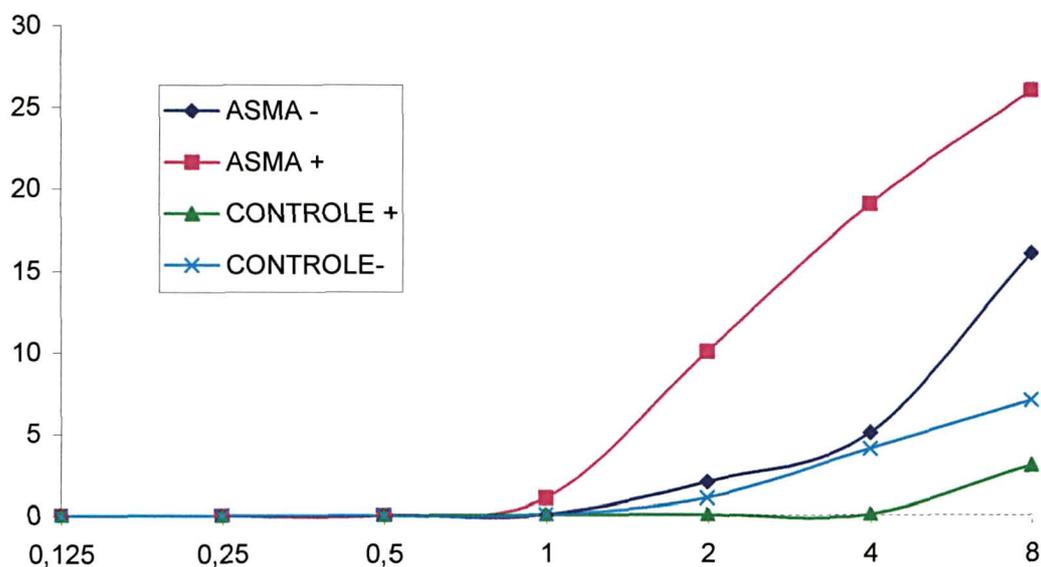
O grupo controle, independente da positividade do teste alérgico, foi o que mais conseguiu inalar as diferentes concentrações de metacolina enquanto que nos grupos asma, a concentração que iniciava a queda na frequência de inalações foi 1mg/ml, ou seja, a partir deste valor houve uma diminuição importante do número de alunos que completou o total de doses a serem inaladas. Dos 50 alunos do grupo asma negativo apenas 34 atingiram a concentração de 8mg/ml de metacolina e no grupo asma positivo dos 52 alunos, 26 chegaram a última dose (tabela 21).

TABELA 21: Frequência de prova negativa, à inalação com diferentes concentrações de metacolina (mg/ml) nos 4 grupos (n=203).

GRUPO	METACOLINA (mg/ml)						
	0,0125	0,250	0,50	1	2	4	8
Asma - (n=50)	50	50	50	50	48	45	34
Asma + (n=52)	52	52	52	51	42	33	26
Controle + (n=50)	50	50	50	50	50	50	47
Controle - (n=51)	51	51	51	51	50	47	43

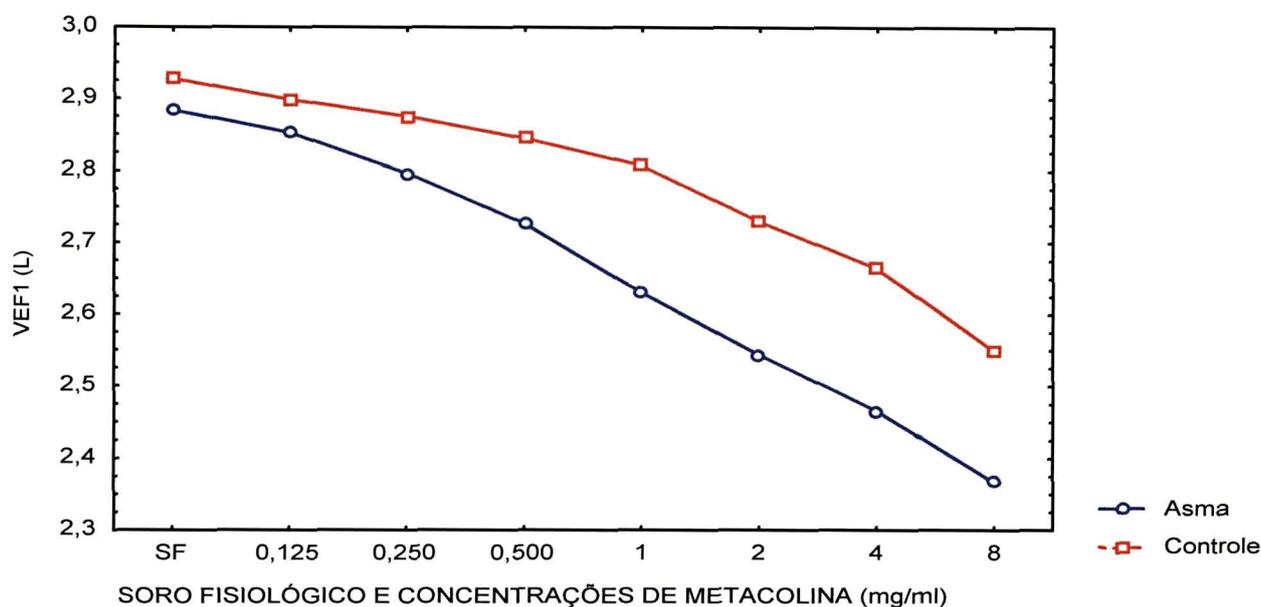
Ao considerar a frequência cumulativa da resposta às diferentes concentrações de metacolina, nos quatro grupos, observa-se que até 1mg/ml todos os grupos analisados se comportam de maneira semelhante, ou seja, até esta concentração não há distinção entre os grupos asma e controle. Após esta concentração, os grupos se diferenciam, sendo que nos extremos estão os alunos pertencentes aos grupos “asma positivo” e “controle positivo” (figura 1).

FIGURA 1: Frequência cumulativa da resposta positiva às diferentes concentrações de metacolina (mg/ml).



A figura 2 mostra a média do VEF1(L) no grupo asma e controle para o soro fisiológico e concentrações de metacolina, independente da positividade do teste cutâneo. Observa-se que a partir da concentração de 1mg/ml de metacolina inicia-se a queda do VEF1 que é maior no grupo asma.

FIGURA 2: Média do VEF₁(L) por grupo após inalação de soro fisiológico (SF) e concentrações de metacolina (mg/ml).



O cálculo da PD₂₀ por grupo mostrou que o grupo “asma” foi o que apresentou valores mais baixos, sendo a média geométrica dos valores da PD₂₀ para esse grupo de 2,14 e para o grupo “controle”, a média geométrica foi 2,40 (anexo 11).

Ao utilizar o teste não paramétrico, Mann Whitney, para a comparação entre os valores da PD₂₀ nos grupos asma e controle, independente do resultado do TCA, observou-se que não houve associação entre as variáveis testadas ($p=0,30$, $Z= 1,04$) (anexo 11).

Ao comparar os grupos “asma” e “controle”, associados a positividade do TCA, com a prova de metacolina positiva ou negativa, não se obteve também associação entre as variáveis.

Na distribuição dos alunos dos grupos “asma positivo” e “asma negativo”, em relação aos critérios da “Provável asma”, observou-se que 19 (36%) do primeiro grupo preencheram o critério de 1-3 ataques + acordar por chio, assim como, 12 (24%) do outro grupo. Para o critério, 1-3 ataques + sibilância no exercício + tosse noturna, 17 (33%) do primeiro grupo e 23 (46%) do segundo apresentavam estas queixas e para o último critério, mais de 4 crises/ano, 16 (31%) do primeiro grupo e 15 (30%) do segundo relataram estes sintomas (anexo 12).

A concentração de 1 mg/ml de metacolina foi considerada o valor limite para diferenciar os grupos asma e controle. Analisou-se a distribuição dos alunos com base nos critérios de “Provável asma” para cada concentração de metacolina superior a 1mg/ml até o limite de 8mg/ml. No grupo “asma negativo”, dos 12 alunos que preencheram o primeiro critério (1-3 ataques/ 12 meses e acordar por chio), 10 completaram todas as doses de metacolina. No grupo asma positivo dos 19 alunos, 11 chegaram ao final do exame (anexo 13). Não houve diferença estatística ao comparar os resultados entre os grupos “asma positivo” e “asma negativo”. Para o segundo critério (1-3 ataques/ 12 meses com sibilância no exercício e tosse noturna), dos 23 alunos do grupo “asma negativo”, 17 completaram o exame sem redução do VEF₁ maior que 20%. No outro grupo asma, dos 16 alunos, 9 chegaram a última concentração (anexo 14). Para este critério, houve diferença entre os dois grupos nas concentrações de 2 e de 4mg/ml de metacolina. Para o último critério (mais de 4 crise), 8 dos 15 alunos do grupo “asma negativo” completaram o exame assim como 4 dos 16 alunos do grupo “asma positivo”. Houve diferença entre os grupos para a concentração de 8mg/ml. (anexo 15). De maneira geral, a proporção entre os dois grupos de “Provável asma” que apresentou exame alterado na prova da metacolina, em qualquer uma das concentrações utilizadas foi semelhante, o que indica que a utilizando-se este critério para identificar prováveis asmáticos, a reatividade à metacolina é proporcional independente do teste alérgico.

A positividade do teste cutâneo para outros alérgenos além do *D. pteronyssinus* testado nas escolas, foi avaliada nos quatro grupos. No grupo asma negativo, 22/203 (11%) apresentaram teste positivo para *Blomia tropicalis*, 5/203 (2%) para *Blatella germanica*, 1/203 (0,5%) para *Periplaneta americana* e 1/203 (0,5%) para epitélio de gato. No grupo asma positivo a frequência de positividade aos teste foi respectivamente 44/203 (22%), 7/203 (3%), 7/203 (3%) e 8/203 (4%). No grupo controle negativo, 7% tiveram teste positivo para *Blomia tropicalis* e no controle positivo, observou-se 16% de positividade para este mesmo alérgeno (tabela 22).

TABELA 22: Frequência de positividade dos testes cutâneos aos alérgenos testados nos 4 grupos (n=203).

TCA	Asma -	Asma +	Controle -	Controle +	TOTAL
<i>Blomia tropicalis</i>	22 (11%)	44 (22%)	15 (7%)	32 (16%)	113(56%)
<i>Blatella germanica</i>	5 (2%)	7 (3%)	2 (1%)	1 (0,5%)	15(7%)
<i>Periplaneta americana</i>	1 (0,5%)	7 (3%)	2 (1%)	1 (0,5%)	11(5%)
Epitélio de gato	1 (0,5%)	8 (4%)	1 (0,5%)	4 (2%)	14(7%)

A presença ou não de provável rinite, com base nas respostas do questionário ISAAC, não fez parte do critério de seleção dos alunos para os 4 grupos mas 29/50(58%) alunos do grupo “asma negativo” tinham relato de nariz trancado sem gripe ou resfriado no último ano, assim como, 34/52 (65%) do grupo “asma positivo”, 3/51(6%) do grupo “controle negativo” e 4/50 (8%) do “controle positivo” (tabela 23). Ao associar os casos de provável rinite a positividade dos testes cutâneos observa-se que dos 203 alunos, 45/113 (40%) tinham teste positivo à *Blomia tropicalis*, 8/15 (53%) à *Blatella germanica*, 6/11 (54%)à *Periplaneta americana* e 6/14 (43%) ao epitélio do gato (tabela 24).

TABELA 23: Frequência de casos com sintomas nasais e oculares sugestivos de rinite nos 4 grupos.

	ASMA - n= 50	ASMA+ n=52	CONTROLE- n= 51	CONTROLE + n=50
RINITE	29(58%)	34(65%)	3(6%)	4(8%)

TABELA 24: Relação entre os prováveis casos de rinite e positividade aos testes cutâneos alérgicos.

ALÉRGENOS	PROVÁVEL RINITE
<i>Blomia tropicalis</i>	45/113(40%)
<i>Blatella germanica</i>	8/15(53%)
<i>Periplaneta americana</i>	6/11(54%)
Epitélio de gato	6/14(43%)

O percentual da média do Pico de fluxo expiratório pré exercício foi semelhante nos grupos “asma” e “controle positivo” e maior no grupo “controle negativo”. Os valores mínimo e máximo foram similares nos quatro grupos, um pouco superior no grupo controle negativo (tabela 25).

TABELA 25: Análise do Pico de Fluxo Expiratório em percentagem do esperado, pré-exercício, nos 4 grupos.

Pico de Fluxo Expiratório (%)	Asma -	Asma +	Controle -	Controle +
Média	80	84,5	90	86
Mediana	83,5	86	90	86
Desvio padrão	17	10	7,3	7,3
Mínimo	68	56	80	65
Máximo	104	117	106	106

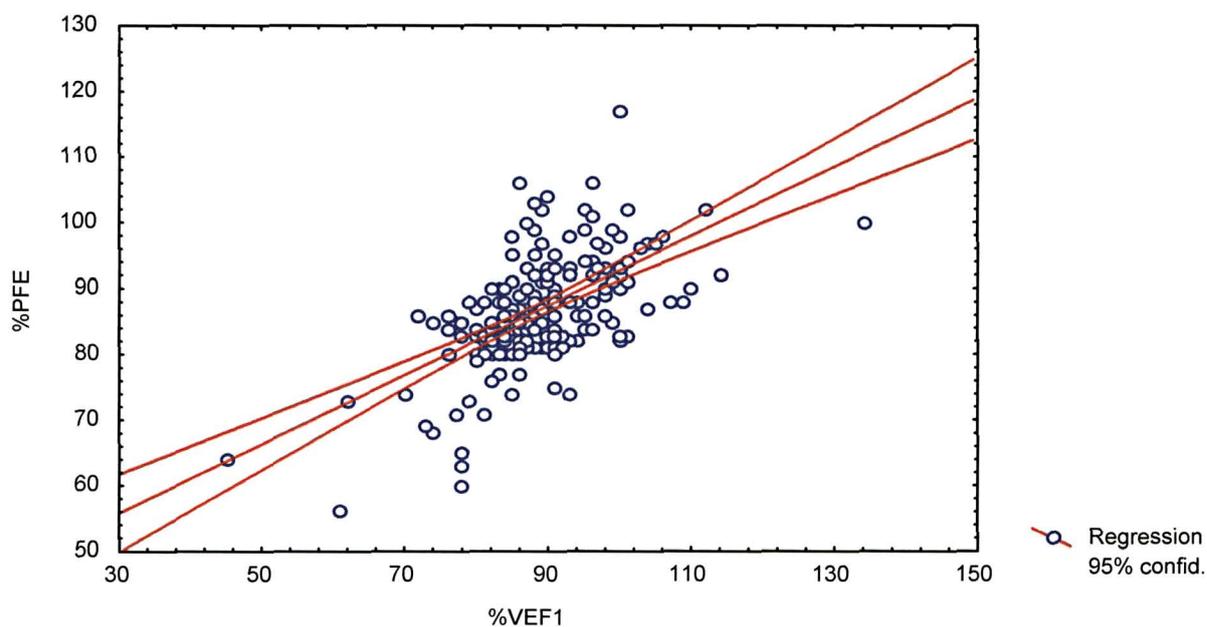
O cálculo do coeficiente de Pearson foi feito para avaliar a correlação entre o percentual do VEF1 e o percentual do PFE para cada grupo. Observou-se correlação significativa ($p < 0,001$) entre estas duas variáveis para todos os 4 grupos (tabela 26 e figura 3).

TABELA 26: Coeficiente de correlação de Pearson entre % VEF1 e % PFE basal nos 4 grupos.

GRUPO	Coeficiente Pearson*
Asma -	0,57
Asma +	0,72
Controle -	0,42
Controle +	0,41

* $p < 0,001$

FIGURA 3: Correlação entre o VEF₁ % e PFE% no grupo “asma positivo”.



Dos 203 alunos que participaram da segunda fase, apenas três apresentaram alteração na prova do exercício associada a medida do PFE. Um dos alunos era do sexo feminino, 13 anos e pertencia ao grupo “controle positivo”. Apresentou dispnéia leve durante a prova, porém, completou o protocolo até o final. Após término da corrida na esteira apresentou sibilância e persistiu com dispnéia leve. Melhora do quadro após 400mcg de β_2 . Na determinação da hiperreatividade brônquica com metacolina, este aluno atingiu a concentração de 4mg/ml. O segundo aluno era também do sexo feminino, 14 anos e grupo “controle positivo”. Apresentou tosse seca após término da corrida na esteira porém, a diminuição do PFE foi de 10% e não de 15%, por isto não ficou caracterizado como exame alterado. Houve também reversão do quadro com uso de β_2 . O terceiro aluno pertencia ao grupo “asma positivo”, sexo masculino, 13 anos. Durante o exame apresentou dispnéia e após, dispnéia e sibilos. Na prova com metacolina inalou até a concentração de 1mg/ml. Após uso de 400mcg β_2 o PFE voltou ao valor basal.

Sem história de alergia e pertencendo ao grupo “controle negativo” um aluno do sexo masculino, 14 anos, que não apresentou alteração na prova com metacolina, durante a prova do exercício antes de iniciar a caminhada na esteira, apresentou medida da frequência cardíaca basal muito acima do esperado para a idade (FC= 187 bpm, no repouso). Esta medida em repouso, foi repetida por 4 vezes sem grandes alterações. A pressão arterial era normal e a criança assintomática. Foi iniciada a prova não seguindo o protocolo habitual. O aluno correu na esteira por 2 minutos a 3 milhas/h. Após, apresentou apenas cansaço. A frequência cardíaca elevou-se para 278-302 bpm, sem sinais de arritmia. O aluno foi excluído do grupo e encaminhado para consulta com cardiologista.

6 DISCUSSÃO

Estima-se que no Brasil existam 7,5 a 15 milhões de asmáticos, o que representa uma sobrecarga aos serviços de saúde. Apesar dos avanços no conhecimento da fisiopatogenia e tratamento da asma, a mortalidade e morbidade não diminuíram. Um expressivo número de médicos e pacientes desconhecem estes avanços, sendo o tratamento exclusivo em pronto socorro (PEREIRA, ROSSI 1993).

Pode ser caracterizada por episódios isolados de sibilos e tosse, até quadros graves e persistentes que interferem nas atividades diárias do doente. O diagnóstico pode ser difícil, em especial no primeiro ano de vida quando mais de 30% das crianças terão algum episódio de sibilo porém, apenas $\frac{1}{4}$ a $\frac{1}{2}$ destes desenvolverão asma (LANDAU, 1995).

A asma é uma doença genética e causa aumento na reatividade da via aérea pelo processo inflamatório e liberação de mediadores químicos. A exposição a alérgenos ambientais pode ser precipitante desta reação inflamatória. Uma vez instalado o processo de doença, estes agentes passaram a ser chamados “gatilhos” e sempre que expostos a eles os sintomas podem se exacerbar ou reaparecer (LANDAU, 1995).

É um distúrbio genético complexo com alta prevalência quando comparado a outras doenças genéticas pulmonares. Esta complexidade, sugere que possa haver mais de um gene responsável pela doença. O possível *locus* da atopia tem sido identificado no cromossoma 11q e 5. Estudos sugerem que pode também existir um ou mais genes nos cromossomas 5q31 ao q33 como causa de asma. Outros trabalhos sugerem a transmissão de atopia no cromossoma 11q apenas pela linhagem materna (The ECRHS, 1997).

Além dos fatores ambientais, a história familiar de asma é um importante fator de risco para o desenvolvimento desta doença. Em estudo realizado pelo *European Community Respiratory Health Survey*, 13.963 indivíduos entre 20 e 48 anos foram avaliados e observou-se que a prevalência de asma foi de 6,9% e que a história familiar de asma foi de 6,1%. (The ECRHS, 1997).

Enquanto os fatores genéticos são importantes na determinação do risco de desenvolver asma, os fatores ambientais são considerados os “determinantes primários” de expressão da doença (SEARS, 1997).

A hereditariedade está em torno de 60 a 70% para polinose e asma quando ambos os pais apresentam manifestações clínicas da doença. (DUFFY, MARTIN, 1990).

A asma pode ser classificada em perene e sazonal. Na asma perene, os alérgenos responsáveis estão presentes no meio ambiente durante todo o ano. Dentre eles destacam-se: partículas de pó domiciliar, ácaros, proteína animal, baratas e fungos (BAIOCCHI Jr, CRUZ, REIS et al., 1995).

No Brasil, os ácaros são os principais alérgenos inaláveis. Os ácaros *D. pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* são as espécies mais frequentes na poeira domiciliar em nosso meio e causam sensibilização atópica na maioria das crianças com alergia respiratória (ROSÁRIO, 1992).

Estudo clínico confirmou que o ácaro *D. pteronyssinus* é a espécie mais importante e que ambos, *D. pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* têm participação na atopia (ROSÁRIO, 1997).

Os estudos epidemiológicos buscam estabelecer o fato (doença) que ocorre em uma determinada população. Seus resultados visam estabelecer medidas efetivas e específicas no controle desta doença.

A prevalência determina a fração de indivíduos que apresenta uma condição clínica ou desfecho em um determinado ponto do tempo. É mensurada pelo levantamento de uma população definida que contém indivíduos com e sem a condição de interesse, em um único corte no tempo (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

Estudos epidemiológicos sobre doenças alérgicas, especialmente asma, utilizam na maioria das vezes, a denominada prevalência período, com averiguação dos sintomas nos últimos doze meses imediatamente antes do estudo. Tal medida contorna o problema da sazonalidade da doença, o que poderia interferir nos resultados de prevalência (ANDERSON, 1989).

A coleta de dados epidemiológicos nos estudos sobre asma em crianças, é geralmente realizada em escolares, em uma determinada faixa etária, devido ao tamanho da amostra. Alguns trabalhos acrescentam ao questionário, testes objetivos, como o TCA, provas de função pulmonar ou broncoprovocação (TOELLE, PEAT, SALOME et al., 1992).

A utilização de questionário como único instrumento em investigação epidemiológica, pode subestimar ou superestimar a prevalência de asma. Para estudos epidemiológicos, a definição de asma representa a presença de sintomas no último ano, associados a hiperreatividade das vias aéreas. O uso de outros recursos diagnósticos aumenta a confiabilidade do diagnóstico (SEARS, 1991).

Em 1995, o questionário ISAAC foi aplicado em escolares da cidade de Curitiba, nas faixas etárias de 6-7 anos e 13-14 anos, para estabelecer a prevalência de asma, rinite e eczema na população escolar. Foi utilizado o questionário padrão, definido com base em estudos epidemiológicos anteriores, que demonstraram a validade do uso deste tipo de instrumento (FERRARI, 1997).

Optou-se, neste estudo, pela aplicação do questionário do projeto ISAAC em escolares de 13 e 14 anos, porque no estudo realizado em 1995 por FERRARI demonstrou-se que nesta faixa etária a colheita de dados é mais rápida e fácil, assim como todos os procedimentos poderiam ser realizados em uma única visita à sala de aula. Deste modo, seria possível diminuir a perda de questionários por preenchimento incorreto.

A aplicação do questionário ISAAC em Curitiba, em 1995, não foi precedida de validação. Ocorreram problemas na interpretação de alguns itens do questionário respondidos pelos estudantes, o que poderia, em parte, ter influenciado os resultados finais do estudo. O autor sugeriu que a validação prévia, indicaria a necessidade de modificações no enunciado de algumas perguntas (FERRARI, 1997).

No presente estudo, o instrumento foi validado previamente em dois grupos de indivíduos na mesma faixa etária, e associou-se ao questionário padrão, seis perguntas com o objetivo de identificar fatores de risco para asma.

A validade ou acurácia é o grau pelo qual os dados medem o que pretendem medir, ou seja, corresponde ao estado verdadeiro dos fenômenos que são medidos. Para uma observação ser válida, ela não pode ser viciada, nem atribuída ao acaso (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

A validade de um instrumento de pesquisa sofre interferência de uma série de variáveis. Para reduzir-se ao mínimo estas interferências é necessário o treinamento dos entrevistadores, testes de simulação e um estudo piloto para verificação das dificuldades relacionadas com a aplicação do questionário. Com isto, os erros dos entrevistadores tendem a diminuir (WANDALSEN & NASPITIZ, 1992).

A aplicação do instrumento por um grupo de alunos do curso de Medicina no estudo em 1995, apesar de previamente treinados, pode ter influenciado os resultados finais deste estudo. Com isto, no atual estudo, a colheita dos dados foi realizada pela própria pesquisadora.

A validação do questionário do estudo ISAAC foi realizada em estudo piloto na Inglaterra, e definiu a forma final do instrumento, bem como a sensibilidade de cada questão. Em 1993, foi publicado um estudo comparativo com o ISAAC que confirmou a validade do instrumento (PEARCE, WEILAND, KEIL et al., 1993).

A avaliação da fidedignidade de mensurações empíricas, pode ser feita de várias maneiras. A mais comum é o método do reteste, onde o mesmo teste é aplicado nos mesmos indivíduos participantes, após determinado período de tempo. Porém, a exigência de um intervalo de tempo entre as aplicações e a influência que o primeiro teste pode causar à segunda aplicação, são problemas para a sua utilização (BOHRNSTEDT, 1970).

Com o objetivo de avaliar a validade e fidedignidade de um questionário, foi realizado um estudo comparativo em quatro países: Inglaterra, França, Finlândia e Alemanha. Participaram deste estudo 20 pacientes asmáticos e 20 não asmáticos de cada país. A pergunta sobre a existência de sibilância foi a mais sensível. A mais específica foi sobre acordar à noite por falta de ar. Estes resultados foram semelhantes em todos os países participantes (BURNEY, PERDRIZET & HUCKAUF, 1989).

No presente estudo, a validação do questionário do ISAAC, aplicado para grupos com asma atópica perene e grupo controle não asmático e com teste negativo para a espécie de ácaro *D. pteronyssinus*, demonstrou boa sensibilidade e alta especificidade para a maioria das questões. O instrumento foi reprodutível, ou seja, observou-se o mesmo padrão de resposta quando repetido após um mês no mesmo grupo de participantes, com exceção da pergunta sobre limitação da fala.

No grupo asma, a sensibilidade foi baixa para as perguntas sobre limitação da fala (34%) e sibilância aos exercícios (47%). Isto pode ser um reflexo da dificuldade de entendimento da pergunta por parte dos escolares.

O questionário do ISAAC para rinite foi validado em amostra de escolares suíços. Os pais de 2.954 crianças de sete, dez e quatorze anos responderam ao questionário e testes cutâneos para seis alérgenos mais comuns na região foram realizados em 2.120 crianças. O questionário mostrou ter alta especificidade e baixa sensibilidade. Com estes dados referentes a validação, os autores concluíram que este instrumento, na amostra analisada, tem maior capacidade de identificar os indivíduos sadios em relação aos doentes. (BRAUN-FAHRLANDER, WUTHRICH, GASSNER et al., 1997). A alta especificidade foi semelhante à encontrada no presente estudo.

Este mesmo instrumento de pesquisa foi validado em uma amostra de crianças brasileiras. Um grupo de dez Pediatras e de dez Pediatras alergistas graduou o questionário de 0 a 2. Este foi respondido pelos responsáveis por vinte e seis crianças asmáticas de 6 e 7 anos, pelo mesmo número de responsáveis de crianças não asmáticas da mesma faixa etária e por trinta e três asmáticos e não asmáticos de 13 e 14 anos. O escore global foi de 14. Houve concordância significativa entre as respostas dos adolescentes e dos pais das crianças de 6 e 7 anos, com exceção da pergunta sobre sibilância ao exercício. Concluiu-se que o questionário é reprodutível, adequado e capaz de discriminar asmáticos em relação ao grupo controle (SOLÉ, VANNA, YAMADA et al., 1998).

No atual estudo, optou-se por realizar a validação denominada “Por critério” na qual não se determina escores mas avalia-se a resposta entre dois grupos: doentes e controle. É a forma de avaliação considerada por alguns epidemiologistas como padrão ouro (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

O questionário escrito do ISAAC, foi definido com um número mínimo de perguntas em geral utilizadas em estudos populacionais sobre doenças respiratórias. Apresenta perguntas sobre asma, rinite e eczema. A investigação foi limitada aos 12 meses por diminuir os erros de memória e não interferir com o mês em que o estudo está sendo realizado (SOLE & NASPITZ, 1998).

Para avaliar a prevalência e gravidade da asma em escolares orientais de 13 e 14 anos, de 12 cidades, utilizou-se o questionário do ISAAC como instrumento de estudo. Participaram do estudo escolares de 13 e 14 anos de 12 cidades. A prevalência de sibilância na China variou de 3,1 a 5,1%, em Hong Kong 12,4%, no Japão 13,2%, nas Filipinas 12,3% e na Malaysia de 6,8 a 8,9%. Concluiu-se que as condições ambientais são as que mais devem estar influenciando a prevalência nesta amostra da população asiática, uma vez que todos os alunos avaliados apresentam a mesma origem racial (LAI, 1996).

Entre 1993 e 1994, escolares franceses com idade entre 6 e 7 anos e 12 e 15 anos de cinco áreas da França foram avaliados pelo questionário do ISAAC. A prevalência variou de acordo com a região estudada. Montpellier foi a região que teve a maior prevalência de sibilância no último ano, e Étang Berre a região com maior gravidade das crises. Os autores associaram estas divergências às diferentes exposições aos fatores de risco e diferenças no manejo da asma (ANNESI, ORYSZCYN, CHARPIN et al., 1996).

A prevalência de asma em escolares de 12 a 15 anos da Austrália, Inglaterra, Alemanha e Nova Zelândia revelou diferenças na gravidade da asma entre os centros europeus e australianos, que podem ser explicados pela exposição aos fatores de risco e no manejo da asma serem diferentes nestes centros (PEARCE, WEILAND, KEIL et al., 1993).

Grupos de 18.658 crianças de escolas primárias e 21.660 de escolas secundárias foram avaliadas pelo questionário do ISAAC em vários centros da Itália. Esta amostra representou mais de 90% da população alvo em todos os centros. O estudo foi feito entre Outubro 1994 e Fevereiro de 1995, antes da estação polínica. No grupo de adolescentes, a asma em atividade foi reportada com maior frequência nas áreas metropolitanas; o relato de asma ocorreu em 8,3% das crianças e 9,8% dos adolescentes e sintomas nos últimos meses por 7,3% das crianças e 9,7% dos adolescentes (FORASTIERI, 1996).

A prevalência de asma foi de 9,4% em uma amostra de adolescentes entre 13 a 19 anos e 5% de asma ativa ou seja, sintomas no último ano. Deste grupo, 26% referiram sibilância e 2,3% sibilância à noite. Ao analisar fatores de risco, 56% tinham animais em casa, 42% eram expostos à fumaça do cigarro e 20% eram tabagistas, dado que chamou a atenção dos pesquisadores (HOLMEN & BJERMER, 1996).

Tem-se descrito um aumento na prevalência de asma em Hong Kong. A prevalência de sibilância em estudo realizado com 3.618 crianças entre 6 e 7 anos foi de 16,8%, sendo que alguns fatores foram considerados importantes na associação com quadros de sibilância como história familiar, nascimentos em Hong Kong e sexo masculino (LAU & KARLBERG, 1996).

A análise dos dados da aplicação da primeira fase do estudo ISAAC nos vários centros participantes mostrou que para os sintomas de asma, as mais altas prevalências de sintomas nos últimos 12 meses ocorreram em UK, Austrália, Nova Zelândia e Irlanda. As prevalências mais baixas foram observadas em países do leste europeu, Indonésia, Grécia, China, Taiwan, Uzbekistan, Índia e Etiópia.

No Brasil, participaram do estudo várias cidades com percentual de aproveitamento de respostas variando entre 93,4% e 97,6%. No atual estudo, não foi perdido nenhum questionário por erro de preenchimento, pois eram todos revistos e solicitada correção em caso de erro ou inutilização dos formulários, evitando-se sempre induzir as respostas. Em nenhum Estado, utilizou-se o vídeo questionário como recurso na aplicação do método. A prevalência dos sintomas de asma, no Brasil, variou de 15,5 a 25% (ISAAC Steering Committee, 1998).

Em nossa análise, dos 3.271 escolares, 1.646 (50,3%) responderam de modo afirmativo à pergunta sobre chio de peito alguma vez. Destes, 28% referiram chio nos últimos 12 meses, o que é indicativo de doença em atividade. A resposta afirmativa para a questão sobre diagnóstico de asma foi de apenas 8%, considerada baixa, o que reflete um problema no diagnóstico médico da asma. Das questões inseridas ao questionário, 1.182 (36%) dos alunos responderam que o pó provoca tosse ou chio, 1.862 (57%) que alguém na família tem alergia e 1.526 (46,7%) que possuem animais em casa. Apesar do cálculo da razão de chance para as questões inseridas ao questionário ISAAC ter mostrado valores baixos (0,86 a 1,81), a detecção destes fatores é fundamental para avaliar a influência do ambiente nesta doença.

No estudo realizado em 1995 em Curitiba, a frequência das respostas afirmativas à questão sobre chio de peito alguma vez foi de 40,4%, para a questão sobre chio de peito nos últimos 12 meses foi de 18,5% e para a pergunta sobre o diagnóstico de asma foi de 8,5%. As diferenças encontradas nos dois estudos podem ser explicadas pelo método de aplicação do instrumento nas escolas e pela amostra ter sido composta por outros alunos que não tinham sido avaliados no primeiro estudo. Este fato ocorreu em virtude do não cadastramento dos escolares na primeira avaliação. A semelhança encontrada na resposta à questão sobre o diagnóstico reflete a boa sensibilidade da questão mas a baixa frequência de respostas positivas indica a dificuldade no diagnóstico da asma em nosso meio.

Ao analisar, no presente estudo, a frequência das respostas afirmativas por sexo, observa-se diferença estatisticamente significativa em três das oito perguntas do questionário, com predomínio das respostas afirmativas no sexo feminino, semelhantes ao encontrado por BRAUN-FAHRLANDER, WUTHRICH, GASSNER et al., 1997. Como estas diferenças demonstradas nos dois estudos, ocorreram apenas para a minoria das perguntas, sugere que os meninos e meninas respondem de forma semelhante ao questionário

Ao analisar outros dados do questionário com o objetivo de melhor identificar os asmáticos criou-se o critério denominado “Provável asma” (ROSÁRIO & FERRARI, 1999).

Neste estudo atual, a prevalência da “Provável asma” foi de 17,3% enquanto que o valor encontrado no estudo anterior foi (11,6%). Estas diferenças entre os dois estudos já foram explicadas anteriormente. Dos três critérios empregados, o mais confiável na identificação do provável doente foi o que perguntava sobre 4 ou mais crises ao ano (4%), apesar de determinar uma seleção mais rigorosa dos alunos.

A maioria dos atópicos com doença perene é sensibilizada pelo ácaro *D. pteronyssinus*, o principal alérgeno encontrado em amostras da poeira domiciliar em Curitiba (ROSÁRIO, 1992; ROSÁRIO, 1997).

As vantagens do teste cutâneo alérgico (TCA) por puntura são a rapidez, facilidade de aplicação, maior número de testes por vez e menor número de reações. É o método diagnóstico de escolha para avaliação de pacientes atópicos, porém para que os resultados possam ser confiáveis, os extratos devem ser padronizados e a técnica realizada por profissional treinado. Os extratos glicerizados são mais estáveis e correlacionam-se melhor com os outros testes diagnósticos (SMITH, 1992).

A graduação de TCA é útil na padronização dos alérgenos, na correlação com diferentes variáveis clínicas e na comunicação dos resultados para outros médicos (SMITH, 1992; AAAAI, 1993).

O TCA é rápido, indolor e reprodutível, e o tamanho da pápula e do eritema podem ser avaliados pela média, a soma ou produto do diâmetro maior e do diâmetro ortogonal a este (MALLING, 1993).

Considerou-se reação positiva aquela com pápula ≥ 3 mm após 15 minutos (AAAAI, 1993). Para a realização do teste cutâneo nas escolas utilizou-se puntor descartável e aplicado sobre a gota do extrato em um ângulo de 90° com a pele (BERNSTEIN, STORMS, 1995).

Em virtude destas vantagens que o teste por puntura traz para o diagnóstico das doenças alérgicas, e por ser considerado padrão ouro, associou-se este recurso diagnóstico às respostas obtidas no questionário.

As respostas cutâneas às diferentes concentrações do extrato de *D. pteronyssinus* de 5 a 10.000AU, foram comparadas em asmáticos atópicos. Com 10.000AU, 95% das reações obtidas foram intensas com formação de pseudópodos. Com as concentrações de 5.000 e 10.000AU nenhuma reação negativa foi verificada nos atópicos (ROSÁRIO & VILELA, 1997).

Em outro estudo, a utilização de extrato padronizado de *D. pteronyssinus* 10.000AU provocou reação positiva em 17% de indivíduos não alérgicos o que sugere que extratos com 10.000AU são muito concentrados para testes alérgicos (ADINOFF, ROSLONIEC, McCALL et al., 1990).

Com isto, utilizamos a concentração de 5.000AU para tornar mais rigoroso o diagnóstico de atopia, minimizar as reações e evitar resultados falsos positivos.

O teste cutâneo positivo para o ácaro *D. pteronyssinus* foi observado em 1.024 (31,3%) dos 3.271 escolares. Considera-se esta frequência alta uma vez que se trata da população geral. Ao considerar as respostas ao questionário, dos 28% daqueles que apresentaram este chio no último ano, 12,5% tiveram TCA positivo. Ao analisar a resposta positiva à pergunta sobre diagnóstico de asma, 153 (4,7%) tiveram teste positivo. Esta pergunta sobre o diagnóstico, apesar de ter boa sensibilidade não é útil para avaliação de pacientes asmáticos no nosso meio em virtude do uso de termos incorretos para a doença, subdiagnóstico e negação da doença. Entretanto, os poucos alunos que responderam de forma afirmativa e tiveram TCA positivo, têm grande chance de serem realmente asmáticos.

Estudo que analisou 1.009 pacientes com idade entre 0 e 14 anos, em acompanhamento em serviço de Alergia e Imunologia da UFPR, observou que das crianças avaliadas, 80% tinham TCA positivo ao *D. pteronyssinus*, e se for analisada apenas a faixa etária de 6 a 14 anos, a positividade ao teste passa a ser de 91% (TRIPPIA, ROSÁRIO & FERRARI, 1998).

Um estudo multicêntrico de várias regiões brasileiras sobre sensibilização à alérgenos, mostrou que a frequência média de positividade ao ácaro *D. pteronyssinus* foi de 66% (RIZZO, SOLÉ, RIZZO et al., 1995).

Ao utilizar os critérios da “Provável asma” associados à positividade do TCA ao *D. pteronyssinus*, a prevalência passa a ser de 8,6%. Dos 130 (4%) que responderam de modo afirmativo à pergunta sobre 4 ou mais crises ao ano, 63% tiveram TCA positivo sendo este dos três critérios, o que apresentou melhor associação com o teste alérgico ($p < 0,001$). Este dado reforça a análise inicial que este é o critério que melhor seleciona os possíveis doentes.

Ao analisar outro critério denominado “Asma recente” (BROWN, DOWNS, XUAN et al., 1996), que associa o diagnóstico de asma com chio no último ano, 5,2% preencheram estes critérios e ao associá-lo ao TCA, 3,1% tinham teste positivo. Em virtude dos problemas já citados com relação ao diagnóstico de asma, este não é um bom critério para identificar indivíduos doentes pois a prevalência cairia de 17,3% para 5,2%.

Em São Paulo, com este critério encontrou-se 5,9% das crianças com quadro de “Asma recente”. Percentual semelhante ao do presente estudo (SOLÉ, 1997).

Um terceiro critério utilizado para avaliar as respostas ao questionário do ISAAC é denominado “Possível asma” (BROWN, DOWNS, XUAN et al., 1996) e também associa sintomas no último ano com história de asma. Com base nestes critérios, a prevalência neste presente estudo seria de 24,4%, valor muito alto em virtude de um dos critérios que analisa de forma isolada a resposta positiva à pergunta sobre chio no último ano. Este não mostrou ser confiável para identificar os indivíduos doentes (anexos 13,14,15). Ao associar o TCA positivo aos critérios de “Possível asma”, esta prevalência baixaria para 10,6%.

Na análise feita na cidade de São Paulo, 21,5% preencheram estes critérios (SOLÉ, 1997).

A razão de chance, para a associação do TCA ao *D. pteronyssinus*, com as perguntas inseridas ao questionário foi considerada baixa o que mostra que estas perguntas não foram úteis para identificar fatores de risco na amostra estudada.

O valor preditivo positivo também foi considerado baixo sendo o valor mais alto observado na questão sobre o diagnóstico, o que pode ser um indicativo que os alunos que respondem esta pergunta de forma afirmativa devem realmente ter a doença.

Alguns coeficientes de fidedignidade podem ser calculados com apenas uma aplicação do questionário e proporciona estimativa de fidedignidade para a aplicação. Essas medidas são os chamados coeficientes de consistência interna, e a mais conhecida é o alfa de Cronbach (CRONBACH, 1951). O número de itens do questionário, a variância do teste e a correlação entre os ítems, interferem com a medida de consistência interna do instrumento.

A fidedignidade (reprodutibilidade ou confiabilidade) é a extensão em que as medidas de um fenômeno estável, repetidas por pessoas e instrumentos diferentes, alcançam resultados semelhantes (FLETCHER, FLETCHER & WAGNER, 1996).

Para avaliar a fidedignidade do questionário, utilizou-se do coeficiente alfa de Cronbach. Os valores para o questionário foram considerados satisfatórios (0,82), com as questões se comportando de forma homogênea. Isto mostra que o questionário é fidedigno para a nossa população. Para as questões inseridas os valores foram muito baixos (0,24) e com isto novas perguntas com o objetivo de identificar fatores de risco devem ser formuladas se o estudo for repetido.

O questionário ISAAC tem sido um instrumento adequado para estudos epidemiológicos, permitindo comparação de prevalência em diversas regiões. Apesar disto, o cálculo da prevalência será mais fiel se o grupo analisado for submetido a outras avaliações que complementem a resposta ao questionário. A análise da função pulmonar, a avaliação da hiperreatividade brônquica e a realização de testes alérgicos podem auxiliar nesta análise.

Dos 3.271 alunos que responderam ao questionário, 203 foram selecionados para prosseguir as investigações, de acordo com a resposta ao questionário e resultado do teste alérgico ao ácaro *D. pteronyssinus* 5.000AU realizado nas escolas.

Estes alunos foram submetidos a provas de função pulmonar, provocação com metacolina, testes alérgicos com outros aeroalérgenos e prova do exercício para detecção de broncoespasmo induzido pelo esforço.

A hiperreatividade brônquica é caracterizada por uma resposta aumentada da musculatura brônquica a um estímulo constritor específico ou não. Os testes usados para medir o calibre da via aérea são influenciados por vários fatores e devem ser considerados como responsáveis por proporcionar um índice de reatividade mais qualitativo do que quantitativo. Um importante fator que determina a reatividade brônquica é o estado da via aérea. O aumento do tônus da musculatura da via aérea tem também uma ação espasmogênica, assim como o estímulo de nervos autonômicos (BENSON, 1975).

Os testes de broncoprovocação tem sido utilizados na avaliação e diagnóstico da hiperreatividade brônquica. A partir dos anos 50 tornou-se reconhecido que pacientes com asma apresentavam aumento da reatividade brônquica a e broncoconstrição uma variedade de estímulos não específicos (MALLOZI, SOLÉ & NASPITZ, 1991).

Este teste consiste em medir a responsividade brônquica aos antígenos e substâncias químicas de baixo peso molecular com ação espasmogênica. Após a broncoprovocação espera-se uma resposta imediata e em alguns casos, eventualmente, pode estar presente uma fase tardia (COCKCROFT, 1997).

Os procedimentos para determinação da hiperreatividade brônquica devem ser padronizados para que possam ser reproduzíveis e comparáveis a outros estudos. Têm a finalidade de diagnosticar a asma, medir sua gravidade, diagnosticar e acompanhar asma ocupacional e monitorizar as várias formas de tratamento da asma. Dois tipos de inalação podem ser feitas: volume corrente com inalação sob máscara ou pelo número de inspirações forçadas da substância administrada na inalação (COCKCROFT, 1988; COCKCROFT, 1997).

A sensibilidade deste exame com metacolina é alta, na concentração de 8mg/ml é de aproximadamente 100% (COCKCROFT, 1987). A maioria dos pacientes com sintomas de asma apresenta queda $\geq 20\%$ do VEF1 à inalação de metacolina em concentrações de 8mg/ml ou menos (COCKCROFT, MURDOCK, BERSCHEID et al., 1992).

No presente estudo, utilizou-se o protocolo sugerido por COCKCROFT com relação às concentrações de metacolina e intervalo entre as inalações sob máscara e volume corrente.

O resultado dos testes de inalação com histamina ou metacolina são em geral expressos pela concentração ou pela dose que reduz em 20% o VEF1, denominado PC₂₀ ou PD₂₀ respectivamente (COCKCROFT & HARGREAVE, 1990).

Nas provas de broncoprovocação três respostas podem ocorrer. Uma é a resposta imediata, que é a mais comum. É um broncoespasmo agudo que se desenvolve em minutos após doses cumulativas da substância. A resposta tardia desenvolve-se algumas horas após a exposição ao material antigênico e é mais comum na provocação com antígenos. A alteração predominante é a inflamatória. Pode ocorrer ainda em alguns pacientes a combinação dos dois tipos de resposta, aguda e tardia (COCKCROFT, 1997).

A hiperreatividade brônquica foi demonstrada em 12% da população jovem, ocorrendo em todos os indivíduos com sintomas atuais de asma. Foi evidenciada também em 40% dos indivíduos que tiveram sintomas de asma no último ano mas não nas últimas semanas, em 10 –15% dos indivíduos com história de asma, em 10-15% dos que apresentam história de rinite e em 4 –5% dos indivíduos normais (COCKCROFT, BERSCHEID, MURDOCK et al., 1985).

Dos escolares que pertenciam ao grupo “asma negativo” (n=50), 34 conseguiram inalar a metacolina na concentração de 8mg/ml. No grupo “asma positivo”, 26 dos 52 chegaram à maior concentração de metacolina; no grupo “controle positivo” 47/50 e no grupo “controle negativo”, 43/51 chegaram ao final do exame inalando a concentração de 8mg/ml. O fato de 8 alunos do grupo “controle negativo” terem demonstrado HRB à metacolina, pode sugerir a presença de sensibilização a outro alérgeno uma vez que nas escolas foi realizada triagem apenas com o *D. pteronyssinus*. Dos 101 alunos com TCA negativo ao *D. pteronyssinus* selecionados para a segunda fase do estudo, 23,5% tinham TCA positivo para os outros aeroalérgenos testados. Outro dado que pode explicar a presença de casos nos dois grupos considerados “controles” com resposta positiva à inalação com metacolina é a presença de rinite. No grupo controle negativo 3/51 (6%) e no controle positivo 4/50 (8%) relataram sintomas nasais no último ano associados a sintomas oculares, o que sugerem terem rinite.

Se considerarmos os critérios da “Provável asma”, dos alunos que afirmaram ter 1-3 crises de chio + sibilância no exercício + tosse noturna, 23 (46%) dos que pertenciam ao grupo “asma negativo” inalaram a concentração de 1mg/ml, e 17 (34%) atingiram a última concentração (8mg/ml). No grupo “asma positivo” dos 16 (31%) que preenchiam os mesmos critérios da “Provável asma” e que inalaram a concentração de 1mg/ml, só 9 (18%) terminaram a prova. Se for utilizado outro critério como mais 4 crises nos últimos 12 meses, considerado o melhor parâmetro para identificar os prováveis asmáticos, dos 15 (30%) do grupo “asma negativo” que inalaram 1mg/ml, 8 terminaram a prova e dos 16 (31%) do grupo “asma positivo” 4 (18%) inalaram a concentração de 8mg/ml.

Ao associar o último critério da “Provável asma” (1-3 ataques de chio + acordar a noite) com a resposta à metacolina, observa-se que dos 12 (24%) alunos do grupo “asma negativo” que inalaram 1mg/ml, 10 (20%) completaram a prova e dos 19 (37%) do “asma positivo” 11 (35%) também chegaram ao final. Estes dados mostram que as alterações na HRB são mais freqüentes no grupo com teste cutâneo positivo e doença pulmonar persistente.

Um estudo realizado na Nova Zelândia avaliou a prevalência da hiperreatividade brônquica à histamina em mais de 2 mil crianças entre 7 a 10 anos. Os dados confirmaram uma distribuição unimodal da resposta da via aérea. O aumento da prevalência esteve relacionado ao aumento do relato de sintomas de asma nos últimos 12 meses. A $PD_{20} < 7,8\mu\text{mol}$ foi observado em 52% das crianças com asma e 50% das crianças com sintomas no último ano. Nove a 10% daqueles sem diagnóstico de asma ou sem sintomas tinham $PD_{20} < 7,8\mu\text{mol}$ e 4 a 5% $PD_{20} < 3,9\mu\text{mol}$ (COCKCROFT & HARGREAVE, 1990).

Estudo realizado com adultos asmáticos mostrou que o maior valor da PC_{20} com uso de metacolina foi de 3,5mg/ml. Quando a mesma autora estudou um grupo de crianças asmáticas e crianças sem doença alérgica, o valor máximo da PC_{20} para o grupo de asmáticos foi de 3,78mg/ml e para o grupo controle o menor valor foi de 4,6mg/ml. Deste modo a autora sugere que a concentração de corte pode ser estipulada em 4mg/ml (MALLOZI, DOURADO, SOLÉ et al., 1990).

Em nossa análise dos 203 escolares, a concentração a partir da qual um grande número de alunos dos 4 grupos apresentou prova positiva à metacolina foi de 2mg/ml, porém, a partir da concentração de 1mg/ml, 1 caso do grupo “asma positivo” teve queda 20% no VEF_1 . Portanto 2mg/ml é uma concentração capaz de diferenciar os grupos “asma” e “controle”.

Um outro estudo realizado com 31 crianças asmáticas e 20 controles mostrou diferença nas concentrações de metacolina inaladas nos dois grupos. A maioria dos asmáticos apresentou PC₂₀ com concentração de metacolina igual ou menor que 2mg/ml e a maioria das crianças do grupo controle teve valores da PC₂₀ superiores a 4mg/ml (MALLOZI, SOLÉ & NASPITZ, 1991).

A determinação da hiperreatividade brônquica não deve ser uma medida estanque pois o ponto de corte entre o normal e o anormal é às vezes incerto (COCKCROFT, 1988).

O ponto de corte para a dose de metacolina que provoca a queda de 20% no VEF1 (PD₂₀), é em média 2mg mas pode variar de 1 a 4 mg ou aproximadamente 10µmol (RYAN, DOLOVICH, ROBERTS et al., 1981).

A relação entre hiperreatividade brônquica, função pulmonar basal e resultado de testes cutâneos foi determinada em uma amostra de 527 crianças e adolescentes. Os participantes respondiam um questionário sobre sintomas de asma, rinite, dermatite atópica e urticária. Em seguida eram submetidos a TCA para 9 tipos de aeroalérgenos, entre eles o *D. pteronyssinus* e epitélio do gato, provas de função pulmonar, avaliação da hiperreatividade brônquica à histamina e à prova do exercício. Do total, 158 eram atópicos e destes, 58% assintomáticos. O mais importante marcador da hiperreatividade brônquica foi a presença de sintomas respiratórios seguida da positividade do teste cutâneo. A resposta brônquica ao exercício esteve relacionada com a asma mas não com atopia (BACKER, ULRIK, HANSEN et al., 1992).

No presente estudo, houve associação entre a HRB e quadro sugestivo de asma, porém, não foi encontrado associação entre HRB e atopia.

Com a finalidade de relacionar as respostas dadas a um questionário padronizado sobre sintomas respiratórios (ATS- DLD) com alteração na reatividade brônquica, um grupo de 200 indivíduos foi avaliado. A medida da hiperreatividade brônquica foi determinada com uso da metacolina. Alterações na reatividade brônquica estiveram presentes em 21% dos indivíduos estudados e associadas aos sintomas respiratórios. Obteve-se PC15 de 8mg/ml quando houve resposta afirmativa no questionário para as perguntas sobre chio e chio com dispnéia. Os autores consideram a PC15 de 16mg/ml com um critério mais fiel para definir o aumento da reatividade brônquica (DALES, ERNST, HANLEY et al., 1987).

Uma amostra de 397 escolares de um total de 2.503 que havia respondido um questionário sobre sintomas respiratórios, foi selecionada para um estudo epidemiológico com a finalidade de avaliar a resposta brônquica à metacolina e a sensibilidade a determinados alérgenos. Uma PD₂₀ de metacolina de 6,4 μ mol, foi observada em 29,1% das crianças na faixa dos 7 anos e em 16,5% na faixa dos 11 anos. A prevalência de atopia aumentou de 26% aos 7 anos para 31,6% aos 11 anos. Os autores observaram correlação significativa entre resposta à metacolina e atopia, independente da presença de sintomas respiratórios ou faixa etária (CLIFFORD, RADFORD, HOWELL et al., 1989).

Outro estudo epidemiológico que comparou a resposta ao questionário com a presença de atopia e resposta à metacolina, mostrou que os sintomas de tosse, sibilância e dispnéia estavam relacionados a alteração na resposta à metacolina e que a sibilância, como parâmetro isolado, esteve relacionada com à atopia (CLIFFORD, HOWELL, RADFORD et al., 1989).

Na Nova Zelândia, onde a prevalência das doenças atópicas é alta, vários estudos epidemiológicos são realizados com o objetivo de detectar variações nesta prevalência e auxiliar o controle das doenças atópicas, em especial a asma. Um grupo de 815 crianças participou de um estudo com a finalidade de determinar alterações na reatividade brônquica em grupos da população geral. Destas, 220 tinham história atual ou prévia de sibilos recorrentes. Das 800 crianças que realizaram espirometria, 27 (3,4%) apresentaram obstrução na via aérea ($VEF_1/CVF < 75\%$). A provocação com metacolina foi positiva em 176/766 (23%) para concentrações menores ou iguais a 25mg/ml. Os autores concluíram que a presença de sintomas respiratórios é um fator associado ao aumento da reatividade das vias aéreas e que a presença de obstrução na via aérea durante a infância possibilita a persistência da doença na idade adulta assim com aparecimento de bronquite crônica (SEARS, JONES, HOLDAWAY et al., 1986).

Em estudo com características e objetivos semelhantes, que associou sintomas de asma com resposta à inalação de histamina, foi observado que de 29,6% dos indivíduos que relataram sintomas no último ano, 15,9% tiveram hiperreatividade brônquica ($PD_{20} < 7,8 \mu\text{mol}$ histamina) (PATTEMORE, ASHER, HARRISON et al., 1990).

Em população rural, WOOLCOCK et al., 1987, onde observaram que nos 876 adultos que realizaram broncoprovocação com inalação de histamina, a prevalência de HRB foi de 11,4%.

Extratos alergênicos de *Blomia tropicalis*, *Blatella germânica*, *Periplaneta americana* e epitélio de gato, (além da histamina utilizada como controle positivo e excipiente como controle negativo), foram usados no presente estudo, para aumentar o espectro de alergias e aumentar a probabilidade de identificar as crianças atópicas no estudo.

A *Blomia tropicalis* é a segunda espécie de ácaro mais prevalente em nosso meio (ROSÁRIO, 1997), sendo que no presente estudo 18% dos 203 alunos testados tinham teste cutâneo positivo para esta espécie de ácaro e negativo para a espécie mais prevalente que havia sido testada nas escolas. Outro dado importante foi a presença de teste positivo a *Blomia tropicalis* em alunos classificados na primeira fase do estudo como pertencentes ao grupo “controle negativo” (7%).

A frequência de TCA positivo à *Blomia tropicalis* é cerca do dobro nos grupos com TCA positivo ao *D. pteronyssinus* dos grupos com TCA negativo para esta espécie de ácaro.

Em pacientes com asma e/ou rinite avaliados para sensibilização a diferentes espécies de ácaros, do total, 74% tinham teste positivo a pelo menos 1 das 7 espécies testadas. Houve 20 (4%) de reações exclusivas à *Blomia tropicalis* em 510 pacientes atópicos testados. As espécies que mais frequentemente causavam reação positiva foram *D. farinae*, *D. pteronyssinus* e *Blomia tropicalis* (GELLER, 1996).

Dos 203 alunos em nosso estudo, 15 (7%) tiveram teste positivo a *Blatella germanica* e destes 5 (2%) eram do grupo “asma negativo”, 7 (3%) do grupo “asma positivo”, 2 (1%) do “controle negativo” e 1 (0,5%) do “controle positivo”, o que mostra que a sensibilização à barata está presente e pode acompanhar a sensibilidade aos ácaros. Não foi demonstrada reação exclusiva à *Blomia tropicalis* neste presente estudo.

Na cidade de São Paulo, com 203 pacientes com história de asma e rinite e com crises respiratórias ao contato com pó, 37(18,2%) tiveram teste cutâneo positivo ao extrato de *Blatella germanica* e destes, 16 apresentaram IgE específica no soro para esta mesma espécie de barata (MAIA, CROCE, GUIMARÃES et al., 1996).

A análise de 773 asmáticos atópicos com idade entre 7 e 14 anos, em Curitiba, mostrou que 24% tinham sensibilização à barata (ROSÁRIO, 1997).

No presente estudo, se considerássemos dos 203 alunos apenas aqueles que preenchessem os critérios da “Provável asma”, dos 52 alunos do grupo com teste positivo ao *D. pteronyssinus*, 7/203 (3%) ou 7/52 (13,5%) tiveram teste positivo à *Balela germanica*. Se compararmos a frequência do TCA positivo à *Blatella germanica* apenas ao número de alunos deste grupo “asma positivo” (13,5%), os dados tornam-se semelhantes aos do estudo citado acima (24%). Este cálculo pode supervalorizar a frequência da positividade à barata nos prováveis asmáticos, porém, mostra uma relação entre positividade à barata e ao diagnóstico de asma ($p < 0,001$). No presente estudo, ao compararmos a positividade à barata com a positividade do teste ao *D. pteronyssinus*, não encontramos associação entre estas variáveis.

Foram analisadas amostras da poeira da casa de 42 pacientes com sintomas alérgicos. Os alérgenos de barata foram encontrados em 12% das casas. Isto evidencia a alta exposição dos indivíduos com manifestações de doenças alérgicas a este e a outros aeroalérgenos (TUCK, LANDUYT, BARNES et al., 1997).

Ao se avaliar a positividade ao extrato de *Periplaneta americana*, a sensibilidade mostrou-se semelhante à espécie anterior de barata testada. Dos 203, 11 (5%) tinham teste positivo e destes, 1 (0,5%) pertencia ao grupo “asma negativo”, 7 (3%) ao “asma positivo”, 2 (1%) ao “controle negativo” e 1 (0,5%) ao “controle positivo”. Da mesma forma como foi analisado o resultado do teste para *Blatella germanica*, se considerarmos apenas os alunos do grupo asma com teste positivo ao ácaro *D. pteronyssinus* (n=51), obtém-se 13,7% de positividade ao teste, o que novamente evidencia a associação com a asma.

Para o teste com epitélio do gato do total avaliado, 14 (7%), tiveram teste positivo sendo 1 (0,5%) do grupo “asma negativo”, 8 (4%) do “asma positivo”, 1 (0,5%) do “controle negativo” e 4 (2%) no “controle positivo”. Dos 203 alunos avaliados na 2ª fase do estudo, 8 (4%) referiram presença de algum animal em casa e destes 14 (7%) tiveram teste positivo para gato. É possível que a baixa frequência de respostas positivas a esta pergunta sobre presença de animais em casa, deva-se ao fato de se questionar sobre animais que entram em casa. Observa-se com estes dados que a sensibilização ao epitélio do gato não é tão frequente em nosso meio quanto a sensibilização aos ácaros.

O antígeno do gato pode ser encontrado mesmo em casas sem a presença do animal. A concentração de *Fel d 1* foi determinada em 37 casas com gato e 40 casas sem a presença do animal. Os níveis de *Fel d 1* foram detectados em todas as 37 casas com o animal. Nas casas sem o animal, só foram detectados em 10 delas. Baixos níveis de antígenos do gato podem estar presentes em casas sem o animal, mas são suficientes para desencadear sintomas alérgicos. (BOLLINGER, EGGLESTON, FLANAGAN et al. 1996).

O alérgeno do gato é pequeno, leve e pegajoso. Estudo realizado em escolares mostrou que as crianças com gato em casa tinham alérgenos em suas roupas. A média geométrica dos níveis de *Fel d 1* nas salas foi de $2,61\mu\text{g}/\text{m}^2$ porém, em 7 salas os níveis foram maiores que $8\mu\text{g}/\text{m}^2$. As roupas das meninas tinham níveis significativamente maiores que a dos meninos. Com estes dados, os autores recomendam que nas escolas não seja utilizado carpet nas salas e que a falha no controle ambiental das crianças com animais em casa pode aumentar os níveis destes alérgenos no ambiente escolar e favorecer a sensibilização de outras crianças (PATCHETT, LEWIS, CRANE et al., 1997).

Em nosso estudo, não verificamos as condições sociais e a raça dos alunos submetidos aos testes diagnósticos. A baixa condição social é um fator que influencia o início da doença alérgica e interfere na sua evolução, não só pelo inadequado controle ambiental como também pela impossibilidade em manter o tratamento adequado.

Os sintomas durante o exercício continuam sendo problema para muitos asmáticos em especial os jovens, mesmo com os avanços nas condições de tratamento (GODFREY, 1997).

A piora da função pulmonar ocorre em geral 5 a 10 minutos após a interrupção do exercício e tende a retornar ao valor basal em 30 a 45 minutos. Para documentar estas alterações tem-se utilizado a medida do VEF1 ou PFE (GODFREY, 1997).

Indivíduos asmáticos selecionados aleatoriamente na comunidade mostram poucos resultados positivos na prova do exercício, o que pode ser explicado pela maior facilidade em selecionar indivíduos com quadro mais leve da doença (GODFREY, SILVERMAN & ANDERSON, 1973 ; BACKER & ULRİK, 1992).

Vários protocolos diferentes têm sido empregados para avaliar hiperreatividade brônquica pela prova do exercício em estudos epidemiológicos o que dificulta a comparação entre os estudos.

Uma comparação entre as respostas do questionário obtidas dos pais com a prova do exercício realizada por 191 crianças de 7 anos de idade, mostrou que o exercício estava relacionado com a resposta à pergunta sobre sintomas no exercício. A queda do VEF1 foi maior quando havia resposta positiva ao questionário (PONSONBY, COUPER, DWYER et al., 1996).

Crianças com asma e idade entre 10 e 12 anos, e um grupo controle, foram avaliados pelo teste de Cooper, seguido da determinação do PFE. Os asmáticos percorreram distâncias menores. O 5º minuto após o exercício foi o melhor para evidenciar AIE, que apresentou prevalência de 89,6% no grupo de asmáticos (COSTA, SPINELLI , INFANTE et al, 1997).

A temperatura e umidade do ar inspirado assim como o nível de hiperreatividade brônquica do indivíduo são fatores que influenciam o desencadeamento dos sintomas na AIE. Há um aumento da resposta brônquica quando o exercício é realizado com ar frio e seco e quase abolida se o indivíduo respira ar quente e úmido (BAR-OR, NEUMAN & DOTAN, 1977).

No presente estudo, os alunos realizaram a prova do exercício em ambiente fechado, sempre no mesmo período do dia e com temperatura ambiente média de 18° a 20°. Em teste para a avaliação da AIE em crianças de 12 e 13 anos, por corrida em ginásio fechado, foi medido o PFE antes e após o exercício. Considerou-se prova positiva a redução do PFE $\geq 10\%$ do valor basal. As crianças com teste de esforço alterado, responderam um questionário sobre asma e foram encaminhadas ao serviço especializado para realizar espirometria. Das que realizaram este teste, somente 5(1%) tiveram alteração do PFE e/ou VEF1 e três destas cinco tinham história de asma no exercício pelo questionário. A medida do PFE como método de triagem em estudos epidemiológicos não é recomendado em virtude dos resultados falsos, principalmente falso negativos (JOHANSSON, FOUCARD E PETTERSSON, 1997).

No presente estudo, dos 203 escolares avaliados apenas três (1,5%), tiveram alteração do PFE após teste de esforço, resultados que são semelhantes aos encontrados por JOHANSSON et al., 1997. Somente um dos três alunos com prova do exercício alterado, havia relatado sintomas ao exercício no preenchimento do questionário.

O fato dos alunos realizarem a prova do exercício no mesmo dia da avaliação da HRB à metacolina, pode ter influenciado os resultados desta fase do estudo, apesar de ter havido intervalo de 6 horas entre os dois exames.

Por outro lado, a análise da hiperreatividade brônquica desencadeada pelo exercício é útil na avaliação de asmáticos onde a sensibilidade do exame passa de ser boa e varia de 60 a 80% (VACEK, 1997; KAWABORI, PIERSON, CONQUEST et al, 1976).

7 CONCLUSÕES

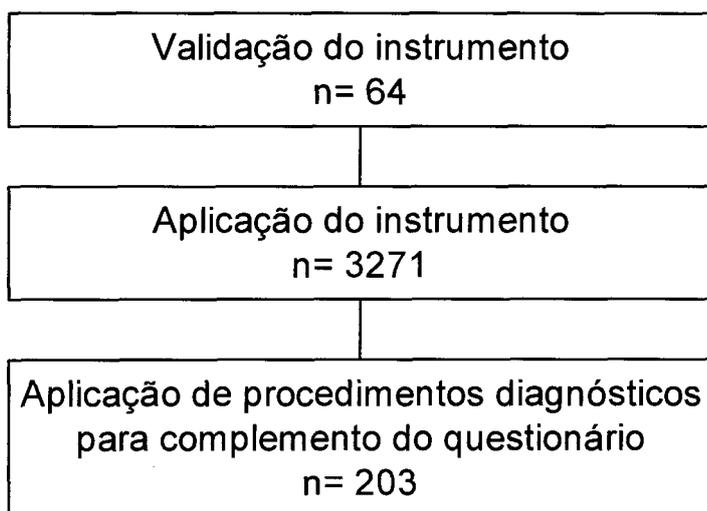
Neste estudo, avaliando o questionário ISAAC, sensibilização atópica a alérgenos ambientais e hiperreatividade brônquica à metacolina e ao exercício, concluímos que:

1. Para a população de Curitiba, o questionário do ISAAC é reprodutível e apresenta especificidade maior do que a sensibilidade.
2. A prevalência de asma em escolares de 13 e 14 anos foi de 17,3% com base nos critérios da “Provável asma”. Associando-se os mesmos critérios ao TCA positivo ao *D. pteronyssinus*, a prevalência passa a ser de 8,6%.
3. Do total de alunos avaliados (n=3271), 28% tiveram TCA positivo ao ácaro *D. pteronyssinus*, o que demonstra que a sensibilização atópica a esta espécie de ácaro é alta em Curitiba.
4. Os alunos selecionados para a segunda fase do estudo, que formaram o grupo denominado “asma positivo” foi o que apresentou maiores dificuldade em alcançar o final na prova de avaliação da HRB à metacolina e que apresentaram maior frequência de sensibilização aos outros alérgenos testados.
5. Outros alérgenos foram testados na segunda fase do estudo com a finalidade de identificar indivíduos atópicos entre aqueles que haviam apresentado TCA negativo ao *D. pteronyssinus*. Das espécies testadas, a *Blomia tropicalis* foi a que apresentou maior frequência de positividade com predomínio no grupo de asmáticos.
6. A prova do exercício não foi um bom parâmetro para selecionar os alunos com provável quadro de asma, sendo que apenas 3 dos 203 selecionados apresentaram alteração no exame, e destes somente 1 pertencia ao grupo asma.

ANEXOS

ANEXO 1: DELINEAMENTO DO ESTUDO

Este estudo foi composto por três etapas:



ANEXO 2: QUESTIONÁRIO DO ISAAC

1. Você alguma vez teve chio de peito?

sim não

Se respondeu não, vá para a pergunta 6.

2. Você teve chio de peito nos últimos 12 meses?

sim não

Se respondeu não vá para pergunta 6.

3. Quantos ataques de chio de peito você teve nos últimos 12 meses?

nenhum

1 a 3 ataques

4 a 12 ataques

mais de 12 ataques

4. Nos últimos 12 meses, em média quantas vezes você acordou por chio de peito?

nunca acordou por chio de peito

menos de 1 noite por semana

1 ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 meses você teve chio de peito tão forte que não podia falar mais de duas palavras entre cada respiração?

sim não

6. Você alguma vez teve asma?

sim não

7. Você teve chio de peito após exercício físico nos últimos 12 meses?

sim não

8. Nos últimos 12 meses, você teve tosse seca durante à noite não associada a gripe ou resfriado ou qualquer outra infecção pulmonar?

sim não

**ANEXO 3: APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA PARA O ESTUDO
EM CRIANÇAS.**

ANEXO 4: ESCOLAS PARTICIPANTES DO PROJETO ISAAC EM 1997

- Escola Municipal Professor Omar Sabbag
- Escola Municipal Papa João XXIII
- Escola Municipal Bairro Novo
- Escola Estadual Conselheiro Zacarias
- Escola Estadual Cristo Rei
- Escola Estadual Dezenove de Dezembro
- Escola Estadual Guido Straube
- Escola Estadual Hildebrando de Araújo
- Instituto de Educação do Paraná
- Colégio Estadual Júlia Wanderley
- Colégio Estadual Manoel A Guimarães
- Colégio Estadual Manoel Ribas
- Colégio Estadual Nilson B Ribas
- Escola Estadual Prieto Martinez
- Escola Estadual Professor Brandão
- Escola Estadual Professor Cleto
- Escola Estadual Tiradentes
- Escola Estadual Xavier da Silva
- Escola Estadual Dona Carola
- Escola Estadual Professor Elysio Viana
- Escola Estadual Gottlieb Mueller
- Instituto Politécnico
- Colégio Estadual José Guimarães
- Escola Estadual Júlio Mesquita
- Escola Estadual Segismundo Falarz
- Escola Estadual Dom Orione
- Escola Estadual Doracy Cezarino
- Escola Estadual João Turin
- Colégio Estadual Lysimaco Ferreira da Costa
- Colégio Estadual Paula Gomes
- Colégio Estadual Pedro Macedo
- Colégio Estadual Leôncio Correia
- Escola Estadual Maria Montessori
- Escola Estadual Nossa Senhora de Fátima
- Escola Estadual Santa Cândida
- Colégio Estadual Benedicto J Cordeiro
- Escola Estadual Hasdrubal Bellegard
- Escola Estadual Paulo Leminski
- Escola Nossa Senhora do Guadalupe
- Colégio São Vicenti Palotti
- Escola Stella Maris
- Colégio Padre João Bagozzi
- Colégio Nossa Senhora Medianeira

ANEXO 5: CONSENTIMENTO INFORMADO À ESCOLA

Prezado Diretor/Coordenador

Estamos convidando alguns alunos de sua Escola para fazer parte de um importante estudo sobre a saúde das crianças, com consentimento de seus pais.

Nosso interesse é estudar crianças de 13 e 14 anos pertencente ao 1º grau. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital de Clínicas – UFPR.

A Escola contribui no estudo com:

- 1: Identificação dos alunos de 13 e 14 anos cursando o 1º grau e quais suas salas,
- 2: Solicitação da devolução do Termo de Consentimento Informado aos pais, 1 semana antes do início do estudo.

Retornaremos na semana seguinte para aplicação de um questionário, sendo neste dia realizado teste cutâneo, com o objetivo de identificar alergia. Além disso, essas crianças farão prova de capacidade respiratória com a finalidade de determinar a presença de obstrução à passagem do ar que pode ser causada pela alergia. Estes procedimentos serão feitos com material descartável, são indolores e não trazem nenhum risco à saúde dos alunos.

Para seu conhecimento, anexamos cópia da carta a ser encaminhada aos pais ou responsáveis.

Contamos com sua colaboração em virtude da importância do estudo.

Sinceros agradecimentos,

Disciplina de Alergia e Imunologia
Departamento de Pediatria – HC- UFPR
Curso de Mestrado em Pediatria.

ANEXO 6: CONSENTIMENTO INFORMADO AOS PAIS

“Prevalência de Asma, Rinite Alérgica Perene e Sazonal em Escolares de 13 e 14 anos em Curitiba”.

Informação aos Estudantes, Pais ou Responsáveis

Prezados estudantes, pais ou responsáveis,

Estamos convidando seu filho (a) para participar de um importante estudo sobre a saúde das crianças de Curitiba, com a aprovação de sua Escola. Nesta avaliação, vocês terão a oportunidade de saber se sua criança tem alergia ou algum problema respiratório. Inicialmente seu filho (a) responderá a um questionário, sendo em seguida realizado um teste na pele na face anterior do antebraço, com leitura após 15 minutos, que tem por objetivo identificar alergia que o mesmo possa apresentar. Os testes, constarão da aplicação sobre a pele, de um líquido contendo substância alergênica, com a utilização de micropuntor descartável, o qual não causa perfuração na pele. Este procedimento não é novo e já constitui rotina diagnóstica na prática médica. É indolor, e nos casos positivos de alergia, o máximo de reação na pele é o aparecimento de uma cor avermelhada e uma discreta coceira no ponto de aplicação, a qual dura em média 30 minutos. Os resultados do teste têm a garantia do sigilo e somente serão conhecidos pelos médicos envolvidos no estudo. Não haverá necessidade de coleta de sangue. O procedimento não traz nenhum risco.

Além disto, estas crianças farão medida da capacidade respiratória com a finalidade de determinar a presença de obstrução à passagem do ar, que pode ser causada pela alergia. Esta prova, consiste em soprar em um bocal e observar em um aparelho especial, a força do deslocamento do ar. Estas avaliações serão realizadas durante o horário escolar não havendo prejuízo para os estudos de seu filho (a). Nos casos positivos para alergia, será fornecido um resultado por escrito à criança para que a mesma entregue a seus responsáveis.

Este estudo já foi realizado em vários países, com resultados importantes. Em Curitiba, foi aprovado pelo Comitê de Ética Médica do Hospital de Clínicas da UFPR, bem como pela Direção e Professores do Departamento de Pediatria.

Contamos com sua colaboração pois deste modo, vocês estarão contribuindo para que os médicos conheçam melhor a incidência de alergia em escolares de Curitiba.

Se você aceitar que seu filho (a) faça parte deste estudo, leia, assine e devolva o Termo de Consentimento contido no verso, mantendo uma cópia desta carta com você.

Se tiver alguma dúvida ou quiser mais esclarecimentos, entre em contato com a Escola ou com a Dra. Priscila Cesar ou com a Dra. Simone Maria de Godoy Trippia pelo telefone: 362- 2028 ramais: 155 ou 199.

Sinceros agradecimentos.

*Disciplina de Alergia e Imunologia
Departamento de Pediatria HC – UFPR
Curso de Mestrado em Pediatria.*

ANEXO 7: Prevalência associada aos critérios de “Asma recente” e associação destes com o teste cutâneo alérgico ao *D. pteronyssinus* 5000AU (n=3271).

ASMA RECENTE	TESTE POSITIVO	TESTE NEGATIVO
Chio de peito no último ano com história de asma	103(3,1%)	67(2,1%)
Total	170(5,2%)	

ANEXO 8: Frequência da resposta para questão ataques de chio no último ano com relação ao sexo (n=913)

QUESTÕES	SEXO FEMININO	SEXO MASCULINO	χ^2
Nenhum	40	28	NS
1-3 crises de chio	481	234	
4 ou mais crises de chio	84	46	

ANEXO 9 : Análise da resposta à questão sobre chio de peito no último ano separadas por sexo (n=1646).

RESPOSTA	SEXO FEMININO	SEXO MASCULINO	χ^2
Sim	605	308	NS
Não	461	272	

ANEXO 10: Resposta afirmativa a perguntas do questionário ISAAC e positividade do teste cutâneo alérgico ao ácaro *D. pteronyssinus* 5000AU.

QUESTIONÁRIO	N	TESTE		TOTAL
		POSITIVO	NEGATIVO	
Chio de peito no último ano	1646	410(25%)	503(30,5%)	913
Ataques de chio no último ano	913	388(42,5%)	457(50%)	845
Sibilância no exercício	3271	376(11,5%)	499(15%)	875
Tosse noturna	3271	428(13%)	867(26,5%)	1295

ANEXO 11: Valores da média geométrica da PD20 nos grupos asma e controle.

	ASMA	CONTROLE *
PD20	2,14	2,40

* Teste de Mann Whitney: $p=0,296$
 $Z= 1,04$

ANEXO 12: Distribuição dos alunos em função dos critérios de "Provável asma" nos grupos asma negativo (n= 50) e asma positivo (n=52).

QUESTÕES	ASMA -	ASMA+*
Ataque de chio 12 meses (1-3)+ acordar por chio 12 meses	12(24%)	19(36%)
Ataque de chio 12 meses (1-3)+ sibilância aos exercícios + tosse noturna	23(46%)	17(33%)
Ataque de chio 12 meses (mais de 4)	15(30%)	16(31%)

* Teste de diferença entre proporções $p:NS$

ANEXO 13: Associação do critério “Provável asma” com os valores da concentração de metacolina em mg/ml.

QUESTÕES + METACOLINA	ASMA – (n=50)	ASMA + (n=51) *
Ataque de chio 12 meses (1-3) + acordar por chio 12 meses + concentração 1 mg/ml	12	19
Ataque de chio 12 meses (1-3) + acordar por chio 12 meses + concentração 2 mg/ml	12	16
Ataque de chio 12 meses (1-3) + acordar por chio 12 meses + concentração 4 mg/ml	11	13
Ataque de chio 12 meses (1-3) + acordar por chio 12 meses + concentração 8 mg/ml	10	11

* Teste de diferença entre proporções
p: NS

ANEXO 14: Correlação do critério “Provável asma” com os valores da concentração de metacolina em mg/ml

QUESTÕES + METACOLINA	ASMA – (n=50)	ASMA + (n=51)	P*
Ataque de chio 12 meses (1-3) + sibilância aos exercícios + tosse noturna + concentração 1 mg/ml	23	16	NS
Ataque de chio 12 meses (1-3) + sibilância aos exercícios + tosse noturna + concentração 2 mg/ml	23	13	p< 0,001
Ataque de chio 12 meses (1-3) + sibilância aos exercícios + tosse noturna + concentração 4 mg/ml	23	12	p<0,001
Ataque de chio 12 meses (1-3) + sibilância aos exercícios + tosse noturna + concentração 8 mg/ml	17	9	NS

* Teste para diferenças entre proporções

ANEXO 15: Correlação do critério “Provável asma” com os valores da concentração de metacolina (N=203).

QUESTÕES + METACOLINA	ASMA – (n=50)	ASMA+ (n=51)	P*
Ataque de chio 12 meses (mais de 4) + concentração 1mg/ml	15	16	NS
Ataque de chio 12 meses (mais de 4) + concentração 2mg/ml	13	13	NS
Ataque chio 12 meses (mais de 4) + concentração 4mg/ml	11	8	NS
Ataque de chio 12 meses (mais de 4) + concentração 8mg/ml	8	4	P<0,001

* Teste para diferenças entre proporções

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADINOFF AD, ROSLONIEC DM, McCALL LL, NELSON HS. Immediate skin test reactivity to food and drug. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 86, p. 766-774, 1990.

AMERICAN ACADEMY of ALLERGY and IMMUNOLOGY- POSITION STATEMENT. Allergen skin testing. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 92, p.636-637, 1993.

ANDERSON HR, BAILEY PA, COOPER JS, WEST S. Medical Care and wheezing illness in children: a community survey. **J Epidemiol Community Health**, London, v.37, p.180-186, 1983.

ANNESI I, ORYSZCZYN MP, CHARPIN D, VERVLOET D, TUNON de LARA M, TAYTARD A, KOPFERSCHIMTT- KUBLER C, QUOIX E. Asthma prevalence and severity in childhood. The French ISAAC study. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 9, p. 411s, 1996.

ARRUDA LK, RIZZO MC, CHAPMAN MD, FERNANDEZ- CALDAS E, BAGGIO D, PLATTS- MILLS TAE, NASPITZ CK. Exposure and sensitization to dust mite allergens among asthmatic children in São Paulo- Brasil. **Clin Exp Allergy**, Oxford, v. 21, p. 433-439, 1991.

BACKER V, ULRIK CS, HANSEN KK, LAURSEN EM, DIRKSEN A, MORTENSEN NB. Atopy and bronchial responsiveness in a random population sample of 527 children and adolescents. **Ann Allergy**, Mc Leon, v. 69, p. 116-122, 1992.

BACKER V, ULRIK CS. Bronchial responsiveness to exercise in a random sample of 494 children and adolescents from Copenhagen. **Clin Exp Allergy**, Oxford, v.22, p. 741-747, 1992.

BAIOCHI Jr G, CRUZ AA, REIS EAPR, MELLO Jr JF, BERND LAG, EMERSON MF, FERNANDES MFM, MORI JC, CASTRO FFM, CROCE J. Definição, classificação e epidemiologia das Rinites. **Rev Bras Alerg Immunopatol**, São Paulo, v. 18, p.168-170, 1995.

BANNER AS. The increase in asthma prevalence. **Chest**, Northbrook, v.108, p. 300-302, 1995.

BAR-OR O, NEUMAN I, DOTAN R. Effects of dry and humid climates on exercise- induced asthma in children and adolescents. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 60, p. 163-168, 1977.

BENSON MK. Bronchial Hyperreactivity. **Chest**, Northbrook, v. 69, p. 227-239, 1975.

BERNSTEIN L, STORMS W. Practice parameters for allergy diagnostic tests. **Ann Allergy**, Mc Leon, v. 75, p. 543-570, 1995.

BERNSTEIN LI, STORMS WW. Summary statements of practice parameters for allergy diagnostic tests. **Ann Allergy**, Mc Leon, v. 75, p. 543-552, 1995.

BOLLINGER ME, EGGLESTON PA, FLANAGAN E, WOOD RA. Cat antigen in homes with and without cats may induce allergic symptoms. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 97, p. 907-914, 1996.

BORHRNSTEDT GW. Reliability and validity assessment in attitude measurement, In SUMMER GF (editor). Attitude measurement rand. Mc Nally, Chicago 1970.

BRAUN-FAHLANDER C, WUTHRICH B, GASSNER M, GRIZE L, SENNHAUSER FH, VARONIER HS, VUILLE JC & SCARPOL TEAM. Validation of a rhinitis symptoms questionnaire(ISAAC core questions) in a population of Swiss schoolchildren visiting the school health services. **Pediatr Allergy Immunol**, Copenhagen, v. 8, p. 75-82, 1997.

BROWN NJ, DOWNS SH, XUAN W, HABY MM, TOVEY E, PEAT JK. Child asthma and housing design. ISAAC Newsletter. Doc 066, 1996.

BURNEY PGJ, CHINN S, RONA RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth. **Br Med J**, London, v. 300, p. 1306-1310, 1990.

BURNEY PGJ, PERDRIZET P, HUCKAUF H. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 2, p. 940-945, 1989.

BURR ML, BUTLAND BK, KING S, VAUGHAN- WILLIAMS E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. **Arch Dis Child**, London, v. 64, p. 1452-1456, 1989.

BURR ML. Diagnosing asthma by questionnaire in epidemiological surveys. **Clin Exp Allergy**, Oxford, v. 22, p. 509-510, 1992.

BUSQUETS RM, ANTO JM, SUNYER J, SANCHO N, VALL O . Prevalence of asthma related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 years in Barcelona, Spain. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 9, p. 2094-2098, 1996.

CLIFFORD RD, HOWELL JB, RADFORD M, HOLGATE ST. Associations between respiratory symptoms, bronchial response to methacoline and atopy in two age groups of schoolchildren. **Arch Dis Child**, London, v. 64, p. 1133-1139, 1989.

CLIFFORD RD, RADFORD M, HOWELL JB, HOLGATE ST. Prevalence of atopy and range of bronchial response to methacholine in 7 and 11 year old schoolchildren. **Arch Dis Child**, London, v. 64, p. 1126-1132, 1989.

COCKCROFT DW, BERSCHIED BA, MURDOCK KY, GORE BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 measurements in a random population(abstract). **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 75, p. 142(a), 1985.

COCKCROFT DW, HARGREAVE FE. Airway hyperresponsiveness. **Am Rev Respir Dis**, New York, v. 142, p. 497-500, 1990.

COCKCROFT DW, MURDOCK KY, BERSCHIED BA. Sensitivity and specificity of histamine PC20 determination in a random selection of young college students. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 89, p. 23-30, 1992.

COCKCROFT DW. Airway Responsiveness. In: BARNES PJ, GRUNSTEIN MM, LEFF AR, WOOLCOCK AJ. eds Asthma, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997.

COCKCROFT DW. Bronchial inhalation tests II. Measurement of allergic and occupational bronchial responsiveness. **Ann Allergy**, Mc Leon, v. 59, p. 89-98, 1987.

COCKCROFT DW. Nonallergic airway responsiveness. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 81, p. 111-118, 1988.

COSTA NP, SPINELLI AR, INFANTE LMC, SOLÉ D, NASPITZ CK. Avaliação da condição aeróbica em crianças com asma e controles, pelo Teste Corrida- Caminhada (Teste de Cooper). **Rev Bras Alerg Immunopatol**, São Paulo, v. 20, p. 23-33, 1997.

CRONBACH LJ. Coefficient alpha and the internal structure of tests. **Psychometrika**, Toronto, v. 16, p. 297-334, 1951.

DALES RE, ERNST P, HANLEY JÁ, BATTISTA RN, BECKLAKE MR. Prediction of airway reactivity from responses to a standardized respiratory symptom questionnaire. **Am Rev Respir Dis**, New York, v.135, p. 817-821, 1987.

DUFFY DL, MARTIN NG. Childhood asthma. **Am Rev Respir Dis**, New York, v. 142, p. 1351-1358, 1990.

FERRARI FP. Prevalência de asma, rinite alérgica e eczema atópico em escolares de Curitiba. Curitiba, 1997. Dissertação de Mestrado, Universidade Federal do Paraná.

FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Epidemiologia Clínica. 3ª edição. Artes Médicas, Porto Alegre, 1996.

FORASTIERI T. Prevalence of asthma and wheezing symptoms in children and adolescents of northern and central Italy. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 9, p. 231-232, 1996.

GELLER M. Alergia aos ácaros no Rio de Janeiro. Análise prospectiva em 700 pacientes com asma e/ou rinite. **JBM**, Rio de Janeiro, v.71, p. 164-168, 1996.

GLOBAL INITIATIVE FOR ASTHMA. National Heart, Lung and Blood Institute- publication number 95-3659, January, 1995.

GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. NHLBI/WHO Workshop report, March 1993. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute, 1995. Publication n° 95-3659:6.

GODFREY S, SILVERMAN M, ANDERSON S. Problems of interpreting exercise induced asthma. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 52, p. 199-209, 1973.

GODFREY S. Exercise- induced asthma. In: BARNES PJ, GRUSTEIN MM, LEFF AR, WOOLCOCK AL. eds Asthma, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997.

GRATZIOU Ch, PRIFTIS K, ANAGNOSTAKIS I, TATSIS G, AYVAZIS V, NANAS Ch, TSANAKAS I. Prevalence of asthma- like symptoms among greek children. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 9, p. 231s, 1996.

GREGG I. Epidemiological aspects. In: CLARK TJH, GODFREY S. eds *Asthma*, Chapman and Hall, London, 1983.

HOLMEN TL, BJERMER L. Asthma and wheezing among teenagens in Nord- Trondelag, Norway; prevalence and relation to smoking exposure and pets. **Eur Respir J**, Copenhagen, v.6, p. 232s, 1996.

HOPP RJ, BEWTRA AK, NAIR NM, TOWNLEY RG. Specificity and sensitivity of methacholine inhalation challenge in normal and asthmatic children. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 74, p. 154-158, 1984.

ISAAC Manual. Second Edition, Auckland (New Zealand)/ Münster, 1993.

JENKINS MA, CLAKE JR, CARLIN JB, ROBERTSON CF, HOPPER JL, DALTON MF, HOLST DP, CHOE K, GILES GG. Validation of questionnaire and bronchial hyperresponsiveness against respiratory physician assessment in the diagnosis of asthma. **Int J Epidemiol**, v. 25, p. 609-616, 1996.

JOHANSSON H, FOUCARD T, PETTERSSON L-G. Exercise tests in large groups of children are not a suitable screening procedure for undiagnosed asthma. **Allergy**, Munksgaard, v. 52, p. 1128-1132, 1997.

KAUR B, ANDERSON HR, AUSTIN J, BURR M, HARKINS LS, STRACHAN DP, WARNER JO. Prevalence of asthma symptoms, diagnosis and treatment in 12-14 years old children across Great Britain (ISAAC). **Br Med J**, London, v. 316, p. 118-124, 1998.

KAWABORI I, PIERSON WE, CONQUEST LL, BIERMAN CW. Incidence of exercise-induced asthma. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 58, p. 447, 1976.

KORPPI M, REMES K. Asthma treatment in schoolchildren: lung function in different therapeutic groups. **Acta Paediatr**, Finland, v.85, p. 190-194, 1996.

LAI CKW. Comparison of the prevalence and severity of asthma in schoolchildren in western Pacific region using the ISAAC protocol. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 9, p. 411s, 1996.

LANDAU LI. Natural history of childhood asthma. **Pediatr Pulmonol**, Perth, v.11, p.30-31, 1995.

LAU YL, KARBERG J. Prevalence, severity and risk factors of asthma and allergies in 6-7 years old Hong Kong children in 1995. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 6, p. 232s, 1996.

LEUNG R, WONG G, LAU J, HO A, CHAN JK, CHOY D, DOUGLASS C, LAI CK. Prevalence of asthma and allergy in Hong Kong schoolchildren: an ISAAC study. **Eur Respir J**, Copenhagen, v. 10, p. 354-360, 1997.

LIS G, PIETRZYK JJ. The effect of air pollution on the prevalence of asthma in schoolchildren from Krakow. **Pneumonol Alergol Pol**, Krakow, v. 65, p. 611-620, 1997.

MAIA AAM, CROCE J, GUIMARÃES JH, LOPEZ M. Sensibilização alérgica à *Blattella germanica*(insecta: Dycyoptera) em pacientes com asma e rinite na cidade de São Paulo, Brasil. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, São Paulo, v. 19, p. 47-50, 1996.

MALLING HL. Methods of Skin Testing. **Allergy**, Copenhagen, v. 48, p. 55-56, 1993.

MALLOZI MC, DOURADO RO, SOLÉ D, NASPITZ CK, FERNANDES ALG. Avaliação da reatividade brônquica através de teste provocativo com metacolina em asmáticos adultos, crianças normais e asmáticas. **J Pneumol**, São Paulo, v. 16, p.4-9, 1990.

MALLOZI MC, SOLÉ D, NASPITZ CK. Broncoprovocação com histamina e metacolina em crianças com asma brônquica e em controles normais. **J Pneumol**, Rio de Janeiro, v. 17, p. 69-73, 1991.

MANNING PJ, CURRAN K, KIRBY B, TAYLOR MR, CLANCY L. Asthma, hay fever and eczema in Irish teenagers(ISAAC protocol). **Ir Med J**, v. 90, p. 110-112, 1997.

MARCONDES GD, ALFIERI RG. Teste de esforço em crianças. In: MARCONDES GD. ed: Exercício e o coração, Cultural Médica, Rio de Janeiro, 1993.

MARTIN AJ, McLENNAN LA, LANDAU LI, PHELAN PD. The natural history of childhood asthma to adult life. **Br Med J**, London, v. 280, p. 1397-1400, 1980.

McFADDEN ER. Exercise induced asthma. **N Engl J Med**, Northbrook, v. 317, p. 502-504, 1987.

MOYES CD, WALDON J, RAMADAS D, CRANE J, PEARCE N. Respiratory symptoms and environmental factors in school children in the Bay of Plenty. **N Z Med J**, v. 108, p. 358-361, 1995.

NELSON HS. Quality assurance in allergy skin testing. **Ann Allergy**, Mc Leon, v. 71, p. 3-4, 1993.

NOVICK M, LEWIS G. Coefficient alfa and the reliability of composite measurements. **Psychometrika**, Toronto, v. 32, p. 1-13, 1967.

ONES U, SAPAN N, SOMER A, DISCI R, SALMAN N, GULER N, YALCIN I. Prevalence of childhood asthma in Istanbul, Turkey. **Allergy**, London, v. 52, p. 570-575, 1997.

PATCHETT K, LEWIS S, CRANE J, FITZHARRIS P. Cat allergen(*Fel d 1*) levels on school children's clothing and in primary school classrooms in Wellington, New Zealand. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 100, p. 755-759, 1997.

PATTEMORE PK, ASHER MI, HARRISON AC, MITCHELL EA, REA HH, STEWART AW. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma and asthma symptoms. **Am Rev Respir Dis**, New York, v.142, p. 549-554, 1990.

PEARCE N, WEILAND S, KEIL U, LANGRIDGE P, ANDERSON HR, STRACHAN D, BAUMAN J, BEASLEY R. Self- reported prevalence of asthma symptoms in children in Austrália, England, Germany and New Zealand: An International comparison using the ISAAC protocol. **Eur Resp J**, Copenhagen, v.6, p.1455-1461, 1993.

PEPYS J. Skin testing. **Br J Hosp Med**, London, v. 14, p. 412-417, 1975.

PEREIRA LFF, ROSSI JÁ. Manual de orientação do tratamento da asma. **J Pneumol**, São Paulo, v. 19, p. 185-201, 1993.

PESSANO SRW, MELLINS RB. Workshop on asthma self management. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 62, p. 487-491, 1987.

PLATTS- MILLS TAE, de WECK AL. Dust mite allergens and asthma- a worldwide problem. Report of an International workshop. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 83, p. 416-427, 1989.

PONSONBY A-L, COUPER D, DWYER T, CARMICHAEL A, WOOD-BAKER R. Exercise- induced bronchial hyperresponsiveness and parental ISAAC questionnaire responses. **Eur Respir J**, Copenhagen, v.9, p. 1356-1362, 1996.

QUAH BS, RAZAK AR, HASSAN MH. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema among schoolchildren in Kelantan, Malaysia. **Acta Paediatr Jpn**, Victoria, v. 39, p. 329-335, 1997.

RIZZO MC, SOLÉ D, RIZZO A, HOLANDA MA, RIOS JBM, WANDALSEN NF, ROSÁRIO NA, BERND LA, NASPITZ CK. Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras. Estudo Multicêntrico. **J Pediatr**, Rio de Janeiro, v. 71, p. 31-35, 1995.

ROBERTSON CF, DALTON MF, PEAT JK, HABY MM, BAUMAN A, KENNEDY JD, LANDAU LI. Asthma and other atopic diseases in Australian children. Australian arm of International Study of Asthma and Allergies in Childhood. **Med J Aust**, Sydney, v. 168, p. 434-438, 1998.

ROSÁRIO NA & FERRARI FP. Questionnaires for epidemiology studies. **Eur Respir J**, Copenhagen, (no prelo), 1999.

ROSÁRIO FILHO NA. Aspectos clínicos e epidemiológicos da asma na criança, em Curitiba. Curitiba, 1997. Tese de Professor Titular, Universidade Federal do Paraná.

ROSÁRIO NA, VILELA MMS. Quantitative skin prick tests and serum IgE antibodies in atopic asthmatics. **J Invest Allergol Clin Immunol**, Barcelona, v. 7, p. 40-45, 1997.

ROSÁRIO NA. Sensibilización al ácaro *Blomia tropicalis* en pacientes con alergia respiratoria. **Rev Alergia Mex**, Tecamachalco, v.39, p. 96-100, 1992.

RYAN G, DOLOVICH MB, ROBERTS RS, FRITH PA, JUNIPER EF, HARGREAVE FE, NEWHOUSE MT. Standardization of inhalation provocation tests: two techniques of aerosol generation and inhalation compared. **Am Rev Respir Dis**, New York, v. 123, p. 195-199, 1981.

SEARS MR, HERBISON GP, HOLDAWAY MD, HEWITT CJ, FLANNERY EM, SILVA PA. The relative risks of sensitive to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. **Clin Exp Allergy**, Oxford, v. 19, p. 419-424, 1989.

SEARS MR, JONES DT, HOLDAWAY MD, HEWITT CJ, FLANNERY EM, HERBISON GP, SILVA PA. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. **Thorax**, London, v.41, p. 283-289, 1986.

SEARS MR, REA HH, BEAGLEHOLE R, GILLIES AJD, HOLST PE, O'DONNELL TV, ROTHWELL RPG, SUTHERLAND DC. Asthma mortality in New Zealand: a two year national study. **N Z Med J**, Auckland, v. 98, p. 271-275, 1985.

SEARS MR. Epidemiological trends in bronchial asthma. In: KALINER M, BARNES PJ, PEARSSON CGA. Ed: Asthma- Its pathology and treatment, Marcel Dekker Inc, New York, p.1-49, 1991.

SEARS MR. Epidemiology of childhood asthma. **Lancet**, London, v. 350, p. 1015-1020, 1997.

SHAW RA, CRANE J, O'DONNELL TV, PORTEOUS LE, COLEMAN ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population. **Arch Dis Child**, London, v. 65, p. 1319-1323, 1990.

SMITH JM. Epidemiology and natural history of asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis(eczema). In: MIDDLETON Jr E, REED CE, ELLIS EF. Ed Allergy: principles and practice, The CV Mosby, St. Louis, 1978.

SMITH TF, Allergy testing in clinical practice. **Ann Allergy**, Mc Leon, v.68, p. 293-300, 1992.

SOLÉ D, NASPITZ CK. Epidemiologia da asma: Estudo ISAAC(International Study of asthma and Allergies in Childhood). **Rev Bras Alerg Immunopatol**, São Paulo, v. 21, p. 38-45, 1998.

SOLÉ D, VANNA AT, YAMADA E, RIZZO MCV, NASPITZ CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood(ISSAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. **J Invest Allergol Clin Immunol**, Barcelona, (no prelo), 1999.

SOLÉ D. Prevalência e Mortalidade por asma na cidade de São Paulo. São Paulo, 1997. Tese para concurso de Livre Docência, Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina.

STEWART AW, ASHER MI, CLAYTON TO, CRANE J, D'SOUZA W, ELLWOOD PE, FORD RP, MITCHELL EA, PATTEMORE PK, PEARCE N. The effect of season of response to ISAAC questions about asthma, rhinitis and eczema in children. **Int J Epidemiol**, Auckland, v. 26, p. 126-136, 1997.

TATTO- CANO MI, SANIN- AGUIRRE LH, GONZALEZ V, RUIZ- VELASCO S, ROMIEU I. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in schoolchildren in the city of Cuernavaca, Mexico. **Salud Publica Mex**, v. 39, p. 497-506, 1997.

The EUROPEAN COMMUNITY RESPIRATORY HEALTH SURVEY GROUP. Genes for asthma? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 156, p. 1773-1780, 1997.

THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD (ISAAC) STEERING COMMITTEE. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. **The Lancet**, London, v. 351, p. 1225-1232, 1998.

TOELLE BG, PEAT JK, SALOME CM, MELLIS CM, WOOLCOCK AJ. Toward a definition of asthma for epidemiology. **Am Rev Resp Dis**, New York, v.146, p.633-637, 1992.

TOELLE BG, PEAT JK. The cost of childhood asthma to Australian families. **Pediatr Pulmonol**, Perth, v. 19, p. 330-335, 1995.

TRIPPIA SMG, ROSÁRIO NA, FERRARI FP. Aspectos clínicos da asma na criança: análise de 1009 pacientes de um ambulatório especializado. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, São Paulo, v. 21, p. 75-82, 1998.

TUCK J, LANDUYT J, BARNES C, PACHECO F, PORTNAY J. Animal, dust mite, fungal and cockroach allergens in house dust of allergy clinic patients. **J Allergy Clin Immunol**, St. Louis, v. 99, p. 165 s, 1997.

VACEK L. Incidencia del asma inducido por ejercicio en una población de escuela superior en British Columbia. **Allergy and Asthma Proc**, Vancouver, v.11, p. 28-36, 1997.

VICHYANOND P, JIRAPONGSANANURUK O, VISITSUNTORN N, TUCHINDA M. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in children from the Bangkok area using the ISAAC questionnaires. **J Med Assoc Thai**, v. 81, p. 175-184, 1998.

VOORHORST R, SPIEKSMABOEZEMAN MIA, SPIEKSMAS F. Is a mite (*Dermatophgoides* sp) the producer of the dust allergen? **Allerg Asthma**, St. Louis, v. 10, p. 329-334, 1964.

WANDALSEN NF, NASPITZ CK. Epidemiologia da asma brônquica na infância. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, São Paulo, v. 15, p. 85-92, 1992.

WEITZMAN M, GORTMAKER SL, SOBOL AM, PERRIN JM. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. **JAMA**, Chicago, v. 268, p. 2673-2677, 1992.

WOOLCOCK AJ, PEAT JK, SALOME CM, YAN K, ANDERSON SD, SCHOEFFEL RE, McCOWAGE G, KILLALEA T. Prevalence of bronchial hyperresponsiveness and asthma in a rural adult population. **Thorax**, London, v. 42, p. 361-368, 1987.

WOOLKCOCK AJ. Epidemiologic methods for measuring prevalence of asthma. **Chest**, Northbrook, v. 91, p. 89-92s, 1987.