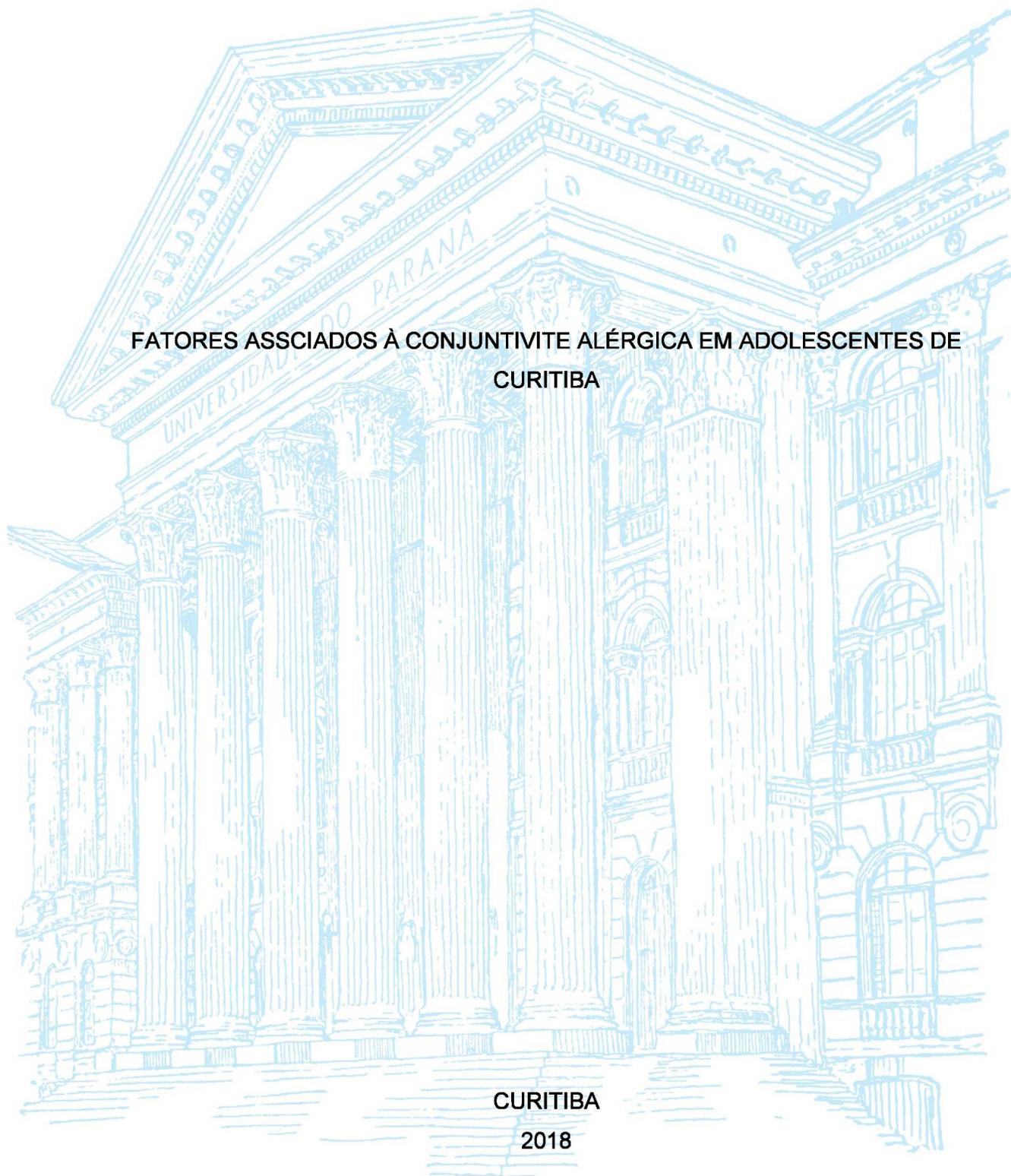


UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
CRISTINE SECCO ROSARIO

FATORES ASSOCIADOS À CONJUNTIVITE ALÉRGICA EM ADOLESCENTES DE
CURITIBA

CURITIBA

2018



CRISTINE SECCO ROSARIO

**FATORES ASSOCIADOS À CONJUNTIVITE ALÉRGICA EM ADOLESCENTES DE
CURITIBA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Setor de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Paraná, como requisito parcial à obtenção do Título de Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente. Área de Concentração: Alergia e Imunologia Pediátrica.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosario Filho

Co-orientadores: Dra. Cristina Alves Cardozo

Prof. Dr. Herberto José Chong Neto

CURITIBA

2018

T789 Rosario, Cristine Secco
Fatores associados à conjuntivite alérgica em adolescentes de Curitiba [recurso eletrônico] / Cristine Secco Rosario. – Curitiba, 2018.

Dissertação (mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Saúde do Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientador: Prof. Dr. Nelson Augusto Rosario Filho

Coorientadora: Prof.^aDr.^a Cristina Alves Cardozo

Coorientador: Herberto José Chong Neto

1. Conjuntivite alérgica. 2. Fatores de risco. 3. Adolescente.
I. Rosario Filho, Nelson Augusto. II. Cardozo, Cristina Alves.
III. Chong Neto, Herberto José. IV. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. V. Título.

NLMC: WW 212

Termo de Aprovação

Os Membros da Banca Examinadora designada pelo colegiado do **PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO - MESTRADO E DOUTORADO EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**, do Setor de Ciências Saúde da Universidade Federal do Paraná, foram convocados para realizar arguição a Mestranda,

Cristine Secco Rosário

em relação a sua Dissertação de Mestrado intitulada:

**“FATORES ASSOCIADOS A CONJUNTIVITE ALÉRGICA
EM ADOLESCENTES DE CURITIBA”**

Realizado a avaliação do trabalho são de parecer favorável à *Aprovação* da acadêmica *Mestre em Saúde da Criança e do Adolescente*,
Área de Concentração: *Alergia, Imunologia e Pneumologia Pediátrica*,

Área Específica: *Medicina.*

Curitiba, 13 de dezembro de 2018



Professor Doutor Nelson Augusto Rosário Filho
Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR
Presidente da Banca Examinadora e Orientador do Trabalho.



Professor Doutor Glauco Henrique Reggiani Mello
Professor Adjunto da Universidade Federal do Paraná-UFPR; *Primeiro Examinador.*



Professor Doutor Carlos Antônio Riedi
Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR; *Segundo Examinador.*



Professora Doutora Regina Paula Guimarães Vieira Cavalcante da Silva
Professora Associada do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Paraná-UFPR.
Coordenadora do Programa de Pós-Graduação - Mestrado e Doutorado em Saúde da Criança e do Adolescente da UFPR

À minha amada e querida família, que me apoiou e incentivou em todos os momentos:
minha mãe Beth, meu pai Nelson, meus irmãos Caroline, Camile, Bernardo, Murilo e
Ana Paula, meus sobrinhos Felipe e Nicole e meu amor, Atila.

A Deus, pela realização de um sonho.

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Cristina Alves Cardozo, por ter gentilmente cedido o banco de dados e incentivado a pesquisa, além de ter realizado a aplicação dos questionários e testes.

Ao Prof. Dr. Carlos Riedi, pela visão sempre crítica e construtiva e por todos os ensinamentos.

À Profa. Dra. Debora Carla Chong e Silva, pela motivação constante e por sempre ter algo positivo a dizer.

Ao Prof. Dr. Herberto José Chong Neto pela parceria desde o meu primeiro ano de faculdade, por todas as sugestões brilhantes e pelo incentivo à ciência.

À Profa. Dra. Monica Nunes Lima Cat pela paciência e importante contribuição.

Ao meu grande mestre e orientador da vida, Prof. Dr. Nelson Augusto Rosário Filho, que sempre me deu exemplo de trabalho, ética, perseverança e amor à profissão. Nada seria realizado sem seu apoio e inspiração, que estavam presentes 24 horas por dia, 7 dias por semana, durante os dois anos de mestrado e os 30 anos de vida.

RESUMO

No Estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) foram avaliados dados epidemiológicos quanto à prevalência, gravidade e fatores de risco para doenças alérgicas, mas não foram analisados epidemiologia e fatores de risco para conjuntivite alérgica. Foi realizado um estudo transversal em que o questionário ISAAC foi preenchido por 4520 adolescentes de 13 e 14 anos de Curitiba. Questões específicas de conjuntivite alérgica previamente validadas foram adicionadas ao questionário ISAAC. Quatrocentos e setenta e dois participantes realizaram teste cutâneo alérgico (TCA) com um painel de aeroalérgenos regional e responderam um questionário complementar sobre fatores de risco. A prevalência de asma foi de 17,5%, rinite alérgica (RA) 34,7%, rinoconjuntivite alérgica (RCA) 20,1%, dermatite atópica (DA) 5,9% e conjuntivite alérgica (CA) 15,5%. Dos 472 participantes submetidos ao TCA, 121 (25,6%) tinham RCA e 102 (21,6%) tinham CA. Trinta e dois por cento dos pacientes com RCA tinham asma, enquanto 13,1% dos pacientes do grupo não-RCA tinham asma ($p < 0,001$) e 17,3% com RCA tinham DA enquanto 5,1% sem RCA tinham DA ($p < 0,01$). Os meninos eram sensibilizados a mais alérgenos do que as meninas ($p < 0,001$). Os fatores de risco para CA foram: resposta positiva à pergunta de asma (OR = 4,52; IC 95% = 2,19-9,36; $p < 0,01$), RCA (OR = 5,55; IC 95% 2,62-11,78; $p < 0,01$) e TCA positivo para *D. pteronyssinus* (OR = 2,7; IC 95% 1,29-3,65; $p < 0,01$). RCA é uma doença prevalente em Curitiba. Asma, RA, RCA e CA são mais prevalentes em meninas. As meninas têm mais sintomas nasooculares, embora tenham taxas de sensibilização menores. Asma e sensibilização a *D. pteronyssinus* foram fatores de risco para CA.

Palavras-chave: fatores de risco, conjuntivite alérgica, rinoconjuntivite alérgica

ABSTRACT

The ISAAC Study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) assessed epidemiological data on the prevalence, severity and risk factors of allergic diseases but it did not address to the epidemiology of and risk factors for allergic conjunctivitis. ISAAC written questionnaire was filled by 4,520 adolescents 13-14y/o from Curitiba, Brazil. Specific allergic conjunctivitis questions previously validated were added to the ISAAC questionnaire. Four hundred and seventy-two participants were submitted to skin prick tests (SPT) with a panel of regional aeroallergens and answered a supplementary questionnaire on risk factors. The prevalence of asthma was 17.5%, rhinitis 34.7%, rhinoconjunctivitis 20.1%, atopic eczema 5.9%, and allergic conjunctivitis (AC) 15.5%. Of the 472 participants submitted to SPT, 121 (25.6%) had rhinoconjunctivitis (ARC) and 102 (21.6%) had conjunctivitis. Thirty two percent of ARC patients had asthma versus 13.1% in the non-ARC group ($p < 0.01$) and 17.3% had eczema versus 5.1% in the non-ARC group ($p < 0.01$). Boys were sensitized to more allergens than girls ($p < 0.01$). Risk factors for AC were: asthma (OR = 4.52; CI 95% = 2.19-9.36; $p < 0.01$), ARC (OR = 5.55; CI 95% 2.62-11.78; $p < 0.01$) and positive SPT to *D. pteronyssinus* (OR = 2.7; CI 95% 1.29-3.65; $p < 0.01$). Allergic conjunctivitis is a prevalent medical condition in Curitiba. Asthma, AR, ARC and AC are more prevalent in adolescent girls. Girls have more naso-ocular symptoms, although they have lower sensitization rates. Asthma and sensitization to *D. pteronyssinus* were risk factors for AC.

Keywords: risk factors, allergic conjunctivitis, rhinoconjunctivitis.

LISTA DE TABELAS

TABELA 1	- DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS POR SEXO.....	34
TABELA 2	- DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS NOS PARTICIPANTES QUE RESPONDERAM AO QUESTIONÁRIO ISAAC E NOS QUE RESPONDERAM AO QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR	37
TABELA 3	- ASSOCIAÇÃO ENTRE CONJUNTIVITE E RINOCONJUNTIVITE ALÉRGICA.....	38
TABELA 4	- RESULTADOS DOS TESTES CUTÂNEOS QUANTO AO SEXO	38
TABELA 5	- FATORES ASSOCIADOS A CONJUNTIVITE ALÉRGICA	40
TABELA 6	- CARACTERÍSTICAS E VARIÁVEIS CLÍNICAS PREDITIVAS PARA CONJUNTIVITE ALÉRGICA	41
TABELA 7	- VARIÁVEIS AMBIENTAIS PREDITIVAS PARA CONJUNTIVITE ALÉRGICA.....	41
TABELA 8	- TESTES CUTÂNEOS PREDITIVOS PARA CONJUNTIVITE ALÉRGICA	42
TABELA 9	- VARIÁVEIS PREDITIVAS PARA RINOCONJUNTIVITE ALÉRGICA	42

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - DIAGRAMA DE VENN ILUSTRANDO A DISTRIBUIÇÃO E ASSOCIAÇÃO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS..... 36
- FIGURA 2 - DIAGRAMA DE VENN PROPORCIONAL ILUSTRANDO A ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA, RCA E CA..... 36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AO	–	Alergia ocular
ARIA	–	<i>Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma</i>
BA	–	Bahia
CA	–	Conjuntivite alérgica
CAP	–	Conjuntivite alérgica perene
CAS	–	Conjuntivite alérgica sazonal
CCA	–	Ceratoconjuntivite alérgica
CCV	–	Ceratoconjuntivite vernal
CPG	–	Conjuntivite papilar gigante
DA	–	Dermatite atópica ou eczema atópico
Dp	–	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
ICAM	–	Molécula de adesão intercelular
IgA	–	Imunoglobulina A
IgE	–	Imunoglobulina E
IgG	–	Imunoglobulina G
IgM	–	Imunoglobulina M
IL	–	Interleucina
ISAAC	–	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>
MG	–	Minas Gerais
PR	–	Paraná
QC	–	Questionário complementar
QE	–	Questionário escrito
RA	–	Rinite alérgica
RCA	–	Rinoconjuntivite alérgica
RJ	–	Rio de Janeiro
RS	–	Rio Grande do Sul
SP	–	São Paulo
TCA	–	Teste cutâneo alérgico
TCLE	–	Termo de consentimento livre e esclarecido
TNF	–	Fator de necrose tumoral

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
1.1 OBJETIVOS	15
1.1.1 Objetivo principal.....	15
1.1.2 Objetivos secundários	16
2 REVISÃO DA LITERATURA	16
3 MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1 TIPO DE ESTUDO	23
3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO	23
3.3 POPULAÇÃO ALVO	23
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	24
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	24
3.6 POPULAÇÃO E AMOSTRA.....	24
3.7 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO	25
3.8 DEFINIÇÕES DAS PERGUNTAS UTILIZADAS COMO CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE ASMA, RINOCONJUNTIVITE, ECZEMA ATÓPICO E CONJUNTIVITE ALÉRGICA.....	25
3.9 MÉTODO DE APLICAÇÃO DOS INSTRUMENTOS DE PESQUISA.....	26
3.10 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO.....	26
3.11 DESCRIÇÃO DO QUESTIONÁRIO	27
3.11.1 Módulo Asma	27
3.11.2 Módulo Rinite/Rinoconjuntivite.....	29
3.11.3 Módulo Eczema Atópico.....	30
3.11.4 Módulo Conjuntivite Alérgica.....	31
3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	32
3.13 ASPECTOS ÉTICOS	32
4 RESULTADOS	34

5 DISCUSSÃO	43
6 CONCLUSÃO	55
REFERÊNCIAS.....	56
APÊNDICES	95
APÊNDICE 1 – FLUXOGRAMA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO.....	93
APÊNDICE 2 – TABELAS DE ASSOCIAÇÃO DE FREQUÊNCIAS ENTRE AS DOENÇAS	96
APÊNDICE 2 – COMPARAÇÃO ENTRE FATORES ASSOCIADOS A RINOCONJUNTIVITE E CONJUNTIVITE ALÉRGICA	98
APÊNDICE 3 - PREVALÊNCIA DE DOENÇAS ALÉRGICAS DE ACORDO COM O SEXO	99
APÊNDICE 4 - PADRÃO DE SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA DE ACORDO COM O SEXO	100
ANEXOS.....	101
ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO ESCRITO	102
ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR.....	103
ANEXO 3 - TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA.....	104
ANEXO 4 - PRODUÇÃO ACADÊMICA	105

1 INTRODUÇÃO

O conhecimento da prevalência das doenças alérgicas em crianças e adolescentes evoluiu nas últimas duas décadas com a elaboração do estudo colaborativo internacional: o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). O objetivo foi obter dados confiáveis, por método reprodutível e capaz de demonstrar de modo categórico a prevalência das doenças alérgicas. Ele foi baseado em dois estudos colaborativos multinacionais, um realizado em Auckland (Nova Zelândia) e outro em Bochum (Alemanha) em 1990, sobre a asma em crianças, que possibilitaram a padronização dos seus instrumentos de pesquisa (questionário escrito e vídeo questionário), validados por estudo piloto em vários países, confirmando a sua aplicabilidade e reprodutibilidade (SOLÉ *et al.*, 2014).

A primeira fase do ISAAC, concluída em 1996, reuniu pela primeira vez uma casuística mundial representativa. Cento e cinquenta e cinco centros de cinquenta e seis países participaram dessa fase e foram entrevistados 463.801 adolescentes (ISAAC, 1996).

O questionário escrito foi traduzido para o português (idioma brasileiro), validado e aplicado para crianças e adolescentes (SOLÉ; NASPITZ, 1998). No Brasil participaram dessa fase, sete centros (Recife - PE, Salvador - BA, Uberlândia - MG, Itabira - MG, São Paulo - SP, Curitiba - PR e Porto Alegre - RS) e foram avaliados 20.554 adolescentes.

Os resultados obtidos na fase I consolidaram o ISAAC como protocolo de grande valia no estudo epidemiológico das doenças alérgicas na criança e no adolescente.

Verificou-se ampla variação na prevalência de asma (1,8 a 36,7%), sendo os fatores ambientais os possíveis responsáveis. A fase II investigou esses possíveis fatores etiológicos e explorou novas hipóteses quanto ao desenvolvimento da asma e das doenças alérgicas. Além do questionário escrito (QE), foi aplicado um questionário complementar (QC) para avaliar condições de nascimento (idade gestacional, tipo de parto, exposições durante a gestação), tempo de amamentação, história familiar de doenças alérgicas, exposição ambiental no primeiro e no último ano de vida, padrão alimentar recente, esquema de vacinação, histórico de doenças infecciosas comuns na infância, dentre outros aspectos relevantes. Incluiu-se exame

para dermatite flexural, teste cutâneo alérgico, avaliação da hiperresponsividade brônquica à inalação com solução salina hipertônica, coleta sanguínea e armazenamento para determinação de imunoglobulina E (IgE) sérica total e análise genética. Entretanto, essa fase foi realizada por apenas alguns centros do mundo, e no Brasil, um centro participou (SOLÉ *et al.*, 2014).

A sensibilização a aeroalérgenos é documentada como fator de risco para o desenvolvimento de asma. No Brasil, os alérgenos inalantes têm sido os maiores responsáveis pelas alergias respiratórias. Especificamente os ácaros da poeira domiciliar (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*), os alérgenos de baratas (*Periplaneta americana*, *Blattella germanica*), alérgenos de animais domésticos (cão, gato) e de fungos são os agentes causais mais frequentes (BROZOSKI; SILVA; SANTOS, 2014).

A fase II do estudo ISAAC foi realizada em 36 centros de 22 países; 25 centros na Europa: Albânia, Estônia, França (seis centros), Alemanha (dois centros), Grécia (dois centros), Itália, Islândia, Holanda, Noruega, Portugal, Espanha (quatro centros), Suécia, Turquia e Inglaterra. Os demais 11 centros estão localizados em oito países: Brasil, China (três centros), Equador, Geórgia, Gana, Índia (dois centros), Omã e Nova Zelândia (WEILAND *et al.*, 2004). A participação desses centros foi muito variável e demorada, tendo em vista que em muitos deles a porcentagem de resposta dos estudantes atingiu valores inferiores a 50% para a realização dos testes cutâneos alérgicos (TCA), dosagens de IgE total e específicas no sangue e testes de broncoprovocação. Um total de 54.349 crianças entre oito e 12 anos de idade participou da fase dos questionários, aos quais pais ou responsáveis responderam de forma completa; 31.759 participaram dos testes cutâneos alérgicos e 8.951 realizaram dosagem de IgE específicas. A taxa de participação oscilou entre 36 e 100% para os questionários (escrito e complementar), entre 24 e 99% para realização dos testes cutâneos alérgicos e entre 12,5 e 76% para a dosagem de IgE (ALVAREZ *et al.*, 2001).

Passados sete anos, em média, da finalização da primeira fase do estudo, os centros participantes e outros interessados em obter dados epidemiológicos sobre doenças alérgicas na infância, participaram da fase III. O objetivo dessa nova fase foi verificar a tendência evolutiva da prevalência da asma e das doenças alérgicas na população pediátrica mundial.

De maneira geral, a análise comparativa das prevalências observadas nas duas ocasiões documentou um grau de estabilidade nos centros cujas taxas de prevalência eram elevadas (países industrializados) e persistência da elevação, naqueles países em desenvolvimento, sobretudo nos localizados na América Latina (SOLE *et al.*, 2007).

No estudo ISAAC fase III, na faixa etária de 13 a 14 anos, participaram 233 centros, de 97 países. No Brasil, 21 centros participaram e foram entrevistados 58.144 adolescentes. A prevalência média de asma foi de 19,0%, variando de 11,8% em Nova Iguaçu – RJ a 30,5%, em Vitória da Conquista - BA. A prevalência média de asma entre os adolescentes diminuiu de 22,7% para 19,0% (-0,4% ao ano), permanecendo, porém entre as mais elevadas do mundo (SOLE *et al.*, 2014).

Embora haja diversas variações e aplicações do questionário ISAAC, poucas vezes foi avaliada a prevalência de conjuntivite alérgica e os fatores associados a ela não foram descritos.

Existe carência de dados internacionais sobre a prevalência de alergia ocular como entidade independente da rinite alérgica. A prevalência de sintomas de rinite alérgica é amplamente conhecida pelos inúmeros estudos realizados na área. Uma vez que grande parte dos pacientes apresenta sintomas oculares associados, muitos dos dados referentes à epidemiologia das alergias oculares são provenientes de estudos em rinite alérgica. Diferentes termos utilizados, tais como rinoconjuntivite e febre do feno, dificultam a avaliação de dados epidemiológicos com relação aos sintomas oculares (GRADMAN, WOLTERS, 2006).

1.1 OBJETIVOS

1.1.1 Objetivo principal

Avaliar fatores associados à conjuntivite alérgica em adolescentes de 13 e 14 anos matriculados em escolas de Curitiba.

1.1.2 Objetivos secundários

- a) Verificar a associação entre conjuntivite e outras doenças alérgicas.
- b) Avaliar dados epidemiológicos de conjuntivite alérgica e rinoconjuntivite alérgica, bem como os fatores associados a esta.
- c) Analisar o padrão de sensibilização a alérgenos comuns em adolescentes com conjuntivite alérgica.
- d) Comparar a prevalência de conjuntivite alérgica e rinoconjuntivite alérgica pelos respectivos instrumentos de pesquisa.

2 REVISÃO DA LITERATURA

A associação entre sintomas de asma, rinoconjuntivite (RCA) e conjuntivite alérgica (CA) é frequente e sintomas oculares tais como prurido, lacrimação e hiperemia podem afetar 75,0% dos pacientes com rinite e 20,0% dos asmáticos (GERALDINI *et al.*, 2013). Embora asma e RCA sejam comumente associadas, a prevalência desta em crianças e os fatores de risco para seu desenvolvimento tem sido estudados com menor frequência.

O consenso Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) definiu conjuntivite alérgica como comorbidade de asma e rinite alérgica (ARIA, 2010). A maior parte das informações disponíveis sobre conjuntivite alérgica está contida nos estudos sobre rinoconjuntivite alérgica.

A RCA afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo, principalmente em países desenvolvidos. Embora a gravidade dos sintomas de RCA não seja muito grande, eles encontram-se entre as 10 razões mais frequentes de procura aos serviços de atenção primária, com prevalência cada vez maior (ASHER *et al.*, 2006; WILMER *et al.*, 2015). Os dados sobre a CA são escassos. Nos Estados Unidos, estima-se que a alergia ocular (AO) afete 15-20% da população geral (HASSELMAR *et al.*, 2001). Acredita-se que sintomas oculares ocorram em 30-70% dos pacientes com RA (LEONARDI *et al.*, 2015), sendo que e são mais comumente desencadeados por alérgenos intra do que extradomiciliares (BONINI *et al.*, 2004). Pacientes com RA sintomática apresentam sintomas oculares na maioria dos dias (BOUSQUET *et al.*, 2018).

A CA é frequentemente subdiagnosticada em pacientes com RA e asma, pois os sintomas são pouco valorizados (ROSARIO e BIELORY, 2011). Um estudo transversal utilizou um protocolo padronizado para asma que incluía sintomas de alergia cutânea e respiratória e revisão de outros sintomas. O diagnóstico de conjuntivite foi registrado pelo médico assistente em 16% de 1549 asmáticos (idade média de 4,3 anos). No entanto, 618 (44%) tiveram pelo menos um sintoma ocular que sugeria AO (CHONG NETO *et al.*, 2010).

O desenvolvimento de RCA depende de fatores genéticos e ambientais e estudos recentes tem indicado que o sexo, história familiar de atopia, sensibilização precoce, alergia alimentar e dermatite atópica são fatores de risco para tal. A associação entre aleitamento materno, animais de estimação, tabagismo passivo, obesidade, sibilância precoce e irmãos mais velhos e RCA em adolescentes é contraditória (CHRISTIANSEN *et al.*, 2017).

A inflamação alérgica da conjuntiva pode estar presente em muitas doenças. O termo “alergia ocular” é utilizado para se referir às doenças que cursam com inflamação conjuntival mediada por mecanismo de hipersensibilidade, enquanto o termo “conjuntivite alérgica” é empregado para se referir às duas formas mais comuns de alergia ocular, conjuntivite alérgica sazonal (CAS) e perene (CAP), causadas pela exposição da superfície ocular à alérgenos ambientais induzindo, em indivíduos previamente sensibilizados, processo inflamatório alérgico (BIELORY, 2000). Entretanto, muitas vezes os termos “alergia ocular” e “conjuntivite alérgica”, são utilizados como sinônimos (SÁ, BECHARA, 2001; MAJMUDAR, 2008). Existem cinco formas clínicas bem definidas de alergia ocular: CAS; CAP, ceratoconjuntivite vernal (CCV); conjuntivite papilar gigante (CPG) e ceratoconjuntivite atópica (CCA) (BIELORY, WILSON, WAGNER, 2003). Outras doenças oculares como penfigóide cicatricial, ceratite ulcerativa periférica, episclerite, eclerite e uveíte podem ser mediadas por mecanismos de hipersensibilidade, entretanto apresentam características clínicas e patológicas distintas das alergias oculares. Estas doenças tem impacto importante na qualidade de vida dos adolescentes, embora sejam subvalorizadas e subtratadas (BLAISS *et al.*, 2018).

A rica vascularização da conjuntiva e sua exposição direta ao meio ambiente possibilitam que este tecido reaja imunologicamente com aeroalérgenos ocasionando sintomas alérgicos oculares. Agentes absorvidos sistemicamente podem ser concentrados e secretados nas lágrimas causando sintomas de alergia

ocular e formas irritativas de conjuntivite (PALMER, KAUFMAN, 1995; SÀ, BECHARA, 2001).

O olho é constituído de quatro camadas comumente envolvidas nas reações imunológicas: 1) A porção anterior é composta pelo filme lacrimal e conjuntiva que formam juntos a primeira barreira protetora contra aeroalérgenos, substâncias químicas e agentes infecciosos; 2) A esclera, principalmente acometida em doenças do tecido conectivo; 3) O trato uveal, ricamente vascularizado, é o sítio de produção do humor aquoso, predominantemente envolvido em reações inflamatórias associadas à deposição de complexos imunes e; 4) A retina, que é funcionalmente uma extensão do sistema nervoso central (BIELORY *et al.*, 2000).

As pálpebras são responsáveis pela proteção, umidificação e limpeza da superfície ocular. A conjuntiva é composta de fina camada mucosa que se estende do limbo até a margem das pálpebras. É o tecido com maior reatividade imunológica da parte externa do olho e pode sofrer hiperplasia linfóide em resposta a vários estímulos (ISAACSON, WRIGHT, 1984). Anatomicamente, a conjuntiva é dividida em três partes: 1) A conjuntiva bulbar, que cobre a porção anterior da esclera; 2) A conjuntiva palpebral, que reveste a superfície interna das pálpebras e; 3) O espaço delimitado pela conjuntiva bulbar e palpebral, denominado fórnix ou saco conjuntival. Histologicamente a conjuntiva apresenta duas camadas: uma camada epitelial e a substância própria. Células inflamatórias como mastócitos, eosinófilos e basófilos, normalmente não são encontradas no epitélio ocular e sim na substância própria. Em formas crônicas de conjuntivite alérgica os mastócitos podem migrar para a camada epitelial, a qual passa a ter extensa capacidade pró-inflamatória com produção de várias citocinas como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina 6 (IL-6) e 10 (IL-10) e moléculas de adesão intercelular 1 (ICAM-1) (IRANI, 1997).

A secreção de lágrimas tem início aproximadamente 2 a 4 semanas após o nascimento. A conjuntiva é banhada com uma fina camada de filme lacrimal, a qual é composta de parte lipídica externa, uma camada aquosa intermediária e camada mucoprotéica interna. Células de Goblet, produtoras de mucina, estão distribuídas por toda a conjuntiva. A mucina é importante na redução da tensão superficial do filme lacrimal, mantendo a superfície da córnea hidrofóbica e umidificada. A camada aquosa contém proteínas imunologicamente ativas como IgA, IgG, IgM, IgE, triptase, histamina e lactoferrina (BIELORY, WILSON, WAGNER, 2003)

Os mecanismos imunopatológicos que envolvem a conjuntiva incorporam a classificação das reações de hipersensibilidade de Gell e Coombs em 4 tipos. A reação do tipo I ocorre quando um indivíduo geneticamente predisposto produz IgE específica contra um antígeno denominado alérgeno. A IgE tem forte afinidade pelos mastócitos e basófilos, e a ligação cruzada de duas moléculas IgE adjacentes, ocasionadas pelos alérgenos, resultam em fluxo de íons cálcio para o interior da célula e conseqüente degranulação de mastócitos e liberação de mediadores químicos. A presença de mediadores como a histamina, a triptase, os leucotrienos e as prostaglandinas no filme lacrimal induzem diversos efeitos biológicos que ocasionam prurido, lacrimação e hiperemia, característicos das alergias oculares. A histamina está envolvida na regulação da permeabilidade vascular, contração da musculatura lisa, secreção de muco, migração celular e modulação da função do linfócito T. A hipersensibilidade do tipo I é a reação mais freqüente nas conjuntivites alérgicas (GARY *et al.*, 1988; WOODWARD *et al.*, 1989).

Reações de hipersensibilidade do tipo II são mediados por anticorpos da classe IgG e IgM ligados à células ou tecidos específicos, diferindo das reações do tipo III onde a ligação antígeno-anticorpo ocorre no soro. O quarto tipo de hipersensibilidade é principalmente mediado por células T. Geralmente esta reação tem início 48 horas após a lesão inicial. Exemplos de conjuntivites que envolvem este tipo de reação incluem a ceratoconjuntivite flictenular, reação de rejeição ao aloenxerto de córnea e hipersensibilidade a drogas (MAJMUDAR *et al.*, 2010).

A desgranulação dos mastócitos e liberação de histamina é o mecanismo principal envolvido nas formas comuns de CAS e CAP, enquanto que pacientes com CCA e CCV apresentam infiltrado celular conjuntival composto por linfócitos Th2, mastócitos ativados e eosinófilos. Muitas vezes indivíduos com CCA e CCV apresentam disfunção do filme lacrimal. Pacientes com CAP e CAS apresentam níveis elevados de IgE no soro e no filme lacrimal. Infiltrado eosinofílico está presente em aproximadamente 25% dos acometidos com CAS. Níveis elevados de IgE sérica e lacrimal podem ser demonstrados em aproximadamente 78% e 96% dos pacientes com CAS, respectivamente. Níveis elevados de IgE sérica específica a ácaros podem ser demonstrados em 89% dos pacientes com CAP e 43% dos pacientes com CAS. No filme lacrimal, IgE específica aos ácaros pode ser detectada em 78% dos pacientes com CAP, mas raramente está presente naqueles com CAS. Eosinófilos são encontrados em raspados conjuntivais em até 84% dos pacientes

com CAP e 43% dos pacientes com CAS. Reações de fase tardia foram descritas nos pacientes com CAP e CAS e avaliações histológicas da conjuntiva revelaram infiltrado celular não eosinofílico, incluindo neutrófilos e basófilos. Os achados histopatológicos da CCA demonstram infiltrados de eosinófilos, mastócitos e linfócitos no epitélio conjuntival. Alterações do epitélio da conjuntiva e córnea podem ser causados por vários fatores, incluindo o efeito direto de mediadores liberados por eosinófilos, presença de exotoxinas derivadas de *Staphylococcus aureus* e reduzida IgA secretora (ABELSON *et al.*, 2004).

Histopatologicamente a CCV é caracterizada por infiltrado eosinofílico, mastócitos, basófilos, plasmócitos, linfócitos e macrófagos. A demonstração do envolvimento de citocinas como IL-2 e IFN- γ suportam a hipótese de que a CCV é resultante de interação patológica entre vários tipos celulares, com menor envolvimento de IgE. A CPG está associada com infiltrado de basófilos, eosinófilos, plasmócitos e linfócitos, com desvio da resposta linfocitária para um padrão Th2. Os polímeros das lentes de contato, o conservante timerosal, e depósitos protéicos na superfície das lentes podem estar envolvidos na patogênese da CPG. Os depósitos protéicos são mais comumente encontrados na superfície da conjuntiva tarsal, sendo a IgA o anticorpo mais frequentemente envolvido (BIELORY, 2000).

Pacientes com alergia ocular podem apresentar prurido ocular e periocular, hiperemia, lacrimação, sensação de corpo estranho ocular, sensibilidade à luz e secreções oculares. Na maioria das vezes, os sintomas são bilaterais. O prurido ocular recorrente é o sintoma mais característico, sendo muitas vezes considerado que na sua ausência, o diagnóstico de conjuntivite alérgica é improvável (BIELORY, FRIEDLAENDER, 2008). Embora seja leve na maioria dos indivíduos, o prurido ocular pode ser grave e até mesmo incapacitante para algumas atividades. Muitos dos sintomas da alergia ocular são inespecíficos, tais como lacrimação e sensibilidade à luz. Fotofobia, queimação, olho seco, sintomas unilaterais e não associados à rinite sugerem diagnóstico alternativo à conjuntivite alérgica (BOUSQUET *et al.*, 2008). No estudo de CHONG *et al.*, prurido, lacrimação e hiperemia foram relatados por 38, 20 e 25% dos pacientes, respectivamente.

Hiperemia conjuntival está geralmente presente na alergia ocular. Embora seja inespecífico, é frequentemente encontrado na prática oftalmológica e tem amplo diagnóstico diferencial. Hiperemia ocorre por inflamação da conjuntiva e pode ser causada pela exposição à alérgenos, irritação por fatores ambientais inespecíficos

(vento, poluição), por agentes infecciosos, disfunção do filme lacrimal (xeroftalmia), medicamentos tópicos, auto-imunidade e várias outras doenças sistêmicas (GRANET, 2008).

A presença de papilas conjuntivais, secreção conjuntival, envolvimento de córnea e sintomas como prurido, fotofobia, lacrimação e xeroftalmia auxiliam no diagnóstico diferencial do olho vermelho. O exame clínico do olho deve incluir avaliação dos tecidos periorbitais. As pálpebras e os cílios devem ser examinados para presença de eritema da margem palpebral, telangiectasias, edema, espessamento e liquenificação.

Por tais motivos, a alergia ocular deve ser bem investigada e bem tratada, bem como as doenças alérgicas associadas, previamente denominadas comorbidades.

Multimorbidade é a presença de uma ou mais doenças ou condições clínicas coexistentes com uma doença primária ou os efeitos dessas doenças adicionais. Quando o órgão primário não é conhecido, o termo multimorbidade deve ser utilizado em vez de comorbidade. Nas doenças alérgicas, o termo deve ser multimorbidade (CINGI *et al.*, 2017). Esse termo foi desenvolvido a partir de um projeto iniciado pela Academia Europeia de Alergia e Imunologia Clínica que visava avaliar as comorbidades da RA, uma vez que raramente esta é observada isoladamente e deve ser considerada no contexto de doença alérgica sistêmica associada a várias condições clínicas, como asma, otite crônica serosa, sinusite, hipertrofia linfóide com apneia do sono, alterações no sono e consequentes efeitos comportamentais e educacionais.

As multimorbidades da RA podem ser subdivididas em:

- a) doenças que são parte do espectro das doenças alérgicas: asma, dermatite atópica, alergia alimentar, anafilaxia;
- b) Doenças anatomicamente relacionadas ao nariz: conjuntivite, rinosinusite, doenças de orelha média, alterações em faringe;
- c) Problemas relacionados ao sono e efeitos secundários na concentração e comportamento; e
- d) Hipertrofia de conchas nasais.

Os pacientes que apresentam mais de uma doença alérgica geralmente tem quadros mais graves, que devem ser adequadamente diagnosticados e tratados, a fim de evitar a progressão para multimorbididades.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Foi realizado um estudo transversal em uma população de adolescentes de 13 e 14 anos de idade, matriculados nas escolas públicas e particulares de Curitiba – PR por aplicação de questionário escrito, que gerou um banco de dados, o qual foi analisado neste estudo.

3.2 LOCAL E PERÍODO DO ESTUDO

Estudo realizado na cidade de Curitiba - PR, vinculado ao Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Paraná, no período de fevereiro de 2017 a novembro de 2018.

Os dados analisados foram coletados para tese de doutorado do Programa de Pós Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Paraná no período de maio de 2012 a novembro de 2015 pela doutora Cristina Alves Cardozo.

3.3 POPULAÇÃO ALVO

No censo escolar realizado em 2012 havia 477 escolas de ensino fundamental, distribuídas da seguinte forma: 178 escolas públicas municipais, 151 públicas estaduais, 147 escolas privadas e uma escola pública federal. Dos 234.215 alunos matriculados, 23,6% estudavam em escolas privadas. Todas as escolas que tinham salas de aula de oitavo e nono anos foram selecionadas para participar do estudo.

As escolas públicas e privadas foram ordenadas alfabeticamente e numeradas de um a 477 em uma tabela no *Microsoft Word*®. Foi gerada no *Microsoft Excel*® uma planilha de números randômicos de 477 números. A ordem numérica estabelecida por essa tabela foi utilizada para selecionar as escolas sucessivamente até atingir o número de alunos previsto para o estudo. As escolas

randomizadas foram convidadas a participar através de contato telefônico com o diretor ou pedagogo responsável. As escolas que participaram estão listada, assim como o número de questionários devolvidos e o número de questionários respondidos corretamente (apêndice 1). Foi escolhida uma amostra de conveniência para responder ao questionário complementar e realizar TCA.

O banco de dados que incluía respostas aos questionários e resultados de TCA foi integralmente analisado.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Adolescentes de 13 e 14 anos, matriculados nas escolas públicas e particulares de Curitiba – PR, cujos pais preencheram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) e os adolescentes o Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE).

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Os adolescentes que não assentissem em participar do estudo, assim como questionários rasurados ou danificados que não permitissem avaliação das respostas e questionários com falta de resposta à questão 2 do módulo asma ou com mais de 20% das questões deixadas em branco. Foram excluídos, também, os que retiraram o consentimento.

3.6 POPULAÇÃO E AMOSTRA

O grupo de sujeitos analisado foi composto de adolescentes matriculados em escolas públicas ou particulares, cursando o oitavo ou nono anos do ensino fundamental, que correspondem à faixa etária de 13 e 14 anos.

3.7 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Os questionários escritos (QE) foram entregues aos alunos nas escolas, junto com o TCLE, respondidos naquele momento e recolhidos pelas professoras ou pelos acadêmicos de medicina que auxiliaram nessa etapa da pesquisa. Os questionários complementares (QC), os quais eram previamente validados, foram enviados para casa para serem respondidos pelos pais ou responsáveis. O TCA foi realizado na própria escola.

3.8 DEFINIÇÕES DAS PERGUNTAS UTILIZADAS COMO CRITÉRIO DIAGNÓSTICO DE ASMA, RINOCONJUNTIVITE, ECZEMA ATÓPICO E CONJUNTIVITE ALÉRGICA

A definição da doença geralmente provém de perguntas simples ou da associação de algumas delas. Seguindo esse princípio, a prevalência das doenças alérgicas pode apresentar grande variabilidade, dependendo do critério utilizado para sua definição.

A questão de maior significância na avaliação da prevalência de asma foi a de número dois do questionário relativo à asma: “Nos últimos 12 meses, você teve sibilos (chiado no peito)?”. Resposta afirmativa a essa questão classifica o adolescente para o grupo asma ativa e resposta negativa para o grupo controle.

No módulo rinoconjuntivite, foi considerada a questão três, relacionada aos sintomas nasais associados a lacrimejamento e coceira ocular nos últimos 12 meses, com resposta afirmativa para o grupo rinoconjuntivite e resposta negativa para o grupo controle e para a definição de rinite, foi usada a questão dois: “nos últimos 12 meses você teve problemas com espirros, ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal quando não estava resfriado?”.

No módulo eczema atópico, a questão três relacionada com manchas na pele no último ano, em locais característicos de dobras, foi considerada para o grupo de eczema atópico.

No módulo conjuntivite alérgica, a questão três, com resposta afirmativa para mais de três crises de prurido ocular nos últimos 12 meses foi considerada para definir o grupo de pacientes com conjuntivite alérgica.

3.9 MÉTODO DE APLICAÇÃO DOS INSTRUMENTOS DE PESQUISA

Os responsáveis pelas escolas randomizadas (diretores ou pedagogos) foram contatados por telefone e foi agendada uma visita pela pesquisadora, para apresentação do estudo, assim como entrega das cartas de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas, da Universidade Federal do Paraná e da Secretaria de Estado da Educação. Após a concordância, foi entregue aos alunos uma carta que deveria ser entregue aos pais, informando o conteúdo da pesquisa e a participação voluntária.

Em data previamente agendada pela escola os questionários eram entregues e explicados a todos os alunos.

Todos os pais ou responsáveis dos adolescentes que responderam o QE foram convidados a responder o QC, através de uma carta com explicações dessa etapa do estudo e orientações sobre o TCA. Aqueles que tiveram interesse em participar dessa etapa, deveriam preencher o QC e assinar o TCLE, retornando para a escola no prazo de sete dias.

Após recebimento do QC e do TCLE corretamente preenchidos e assinados pelos pais ou responsáveis e pelo aluno, o TCA foi realizado na escola. Todos os TCA foram realizados pela pesquisadora. Os adolescentes receberam o resultado do teste, assim como uma carta explicativa a respeito dos resultados encontrados.

3.10 TESTE CUTÂNEO ALÉRGICO

O TCA foi realizado por meio da introdução, por punção com lanceta estéril, *ALK Sterile Disposable*, de pequena quantidade de alérgenos, marca IMMUNOTECH, na epiderme da superfície volar do antebraço, a uma distância de 3 cm da fossa cubital e de 5 cm do punho. A gota foi aplicada com intervalos de pelo menos 3 cm após antissepsia com álcool 70,0% e posterior secagem da área. Foi

utilizada solução glicerinada de histamina (10mg/mL) e soro fisiológico 0,9% como controles positivo e negativo respectivamente.

Após 15 minutos, mediu-se a pápula induzida pelas substâncias avaliadas. Foram considerados positivos os testes que expressaram pápula com diâmetro ortogonal médio (maior diâmetro da pápula e o perpendicular no seu ponto médio) igual ou superior a três milímetros (3 mm), na presença de controle negativo igual a zero e controle positivo maior ou igual a 3 mm.

Os extratos padronizados da FDA *Allergenic*® para aeroalérgenos utilizados foram: duas espécies de ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus* 800 URC e *Blomia tropicalis* 800 URC), mistura de pólenes (pólen de gramíneas mix 400 µgP/mL), epitélio de cães (*Canis familiaris* 400 µgP/mL), epitélio de gatos (*Felis domesticus* 400 µgP/mL), mistura de fungos (*Aspergillus fumigatus*, *Alternaria alternata* 400 µgP/mL) e baratas (*Periplaneta americana*).

Os extratos testados foram armazenados em frascos de 2 mL produzidos pela FDA *Allergenic*® e transportados em recipiente térmico mantido em refrigeração entre 2 e 10 graus Celsius.

3.11 DESCRIÇÃO DO QUESTIONÁRIO

3.11.1 Módulo Asma

Questão 1: “Alguma vez na vida você teve sibilos (chiado no peito)?”

Baseada no “*IUATLD Bronchial Symptoms Questionnaire*”, essa questão não usa o termo “ataque de sibilância” para identificar crianças com sintomas respiratórios persistentes, sendo considerada de grande sensibilidade.

Questão 2: “Nos últimos 12 meses, você teve sibilos (chiado no peito)?”

A limitação a um período de 12 meses reduz erros de memória e torna o trabalho independente do mês de execução. Essa questão é considerada a de maior sensibilidade na avaliação de prevalência de asma.

Questão 3: “Nos últimos 12 meses, quantas crises de sibilos (chiado no peito) você teve?”

Essa questão é utilizada para quantificar a gravidade das crises de sibilância.

Questão 4: “Nos últimos 12 meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?”

Essa questão é utilizada para quantificar a frequência da asma.

Questão 5: “Nos últimos 12 meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de duas palavras entre cada respiração?”

O objetivo dessa pergunta é estimar a prevalência de crises agudas de asma grave.

Questão 6: “Alguma vez na vida você já teve asma?”

Essa questão avalia se houve diagnóstico médico de asma.

Questão 7: “Nos últimos 12 meses, você teve chiado no peito após exercícios físicos?”

Essa questão é capaz de identificar adolescentes que negaram sibilos nas questões 1 e 2.

Questão 8: “Nos últimos 12 meses, você teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?”

Como tosse noturna pode ser uma apresentação da asma, essa questão serve para aumentar a sensibilidade geral.

A questão sobre a presença de sibilos nos últimos 12 meses foi utilizada para a avaliação da prevalência de asma por reduzir os erros de memória e impedir a interferência de fatores sazonais no mês da aplicação do questionário. Foram denominados asmáticos, os escolares que apresentaram resposta positiva, e não asmáticos, os que apresentaram resposta negativa a essa questão. Asma grave foi definida pela presença de dificuldade de falar duas palavras entre cada respiração. O grupo controle incluiu adolescentes que negaram sibilos no período especificado.

3.11.2 Módulo Rinite/Rinoconjuntivite

Questão 1: “Alguma vez na vida você já teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?”

Questão 2: “Nos últimos 12 meses, você teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?”

Essas questões mostraram valor preditivo positivo de 80,0% para identificar rinite em estudo realizado em indivíduos de 16 a 65 anos, no sudoeste de Londres (ISAAC, 1994).

Questão 3: “Nos últimos 12 meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?”

A associação com sintomas oculares fez com que o valor preditivo positivo desta questão, para a detecção de atopia entre indivíduos com rinite, fosse o mais alto (78,0%).

Questão 4: “Em qual dos últimos 12 meses, esse problema nasal ocorreu?”

Essa questão identifica indivíduos com rinite sazonal ou perene, e também é útil na avaliação de gravidade, de acordo com o número de meses em que são referidos os sintomas. As exacerbações sazonais tiveram valor preditivo de 71,0% na detecção de atopia entre indivíduos com rinite.

Questão 5: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse sintoma nasal?”

Essa questão é uma mensuração qualitativa de gravidade pouco precisa, mas se correlaciona bem com os outros indicadores de morbidade como gravidade dos sintomas relatados, interferência com atividades diárias específicas e uso de serviços médicos (ISAAC, 1992).

Questão 6: “Alguma vez na vida você já teve rinite?”

Essa questão avalia se houve diagnóstico médico de rinite.

3.11.3 Módulo Eczema Atópico

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

O estudo piloto foi realizado no Reino Unido para a diferenciação de eczema atópico leve a moderado característicos, de eczemas não atópicos e outras dermatoses inflamatórias. A resposta positiva a esta pergunta foi obtida em 36 casos (100%) de dermatite atópica em pacientes com idade entre 5 a 19 anos e em 91,0% de todos os pacientes. Entretanto, a especificidade dessa questão considerada isoladamente foi de 44,0% para indivíduos de cinco a 19 anos e 48,0% para todo o grupo estudado (ISAAC, 1992).

Questão 2: “Nos últimos 12 meses, você teve essas manchas na pele (eczema)?”

Essa questão minimiza problemas de informações incompletas ou seletivas por erros de memória, de forma semelhante aos questionários de asma e rinite.

Questão 3: “Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou dos olhos?”

No estudo piloto do Reino Unido, citado anteriormente, a especificidade aumentou muito quando se considerou a localização flexural e a idade de início das lesões. Com 36 casos de dermatite atópica e 27 controles (cinco a 19 anos) essa questão demonstrou sensibilidade de 94,0% e especificidade de 81,0% (WILLIAMS *et al.*, 1999).

Questão 4: “Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) desapareceram completamente nos últimos 12 meses?”

Questão 5: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?”

São questões que avaliam gravidade do eczema, a primeira através de cronicidade e a segunda pela morbidade.

Questão 6: “Alguma vez na vida você teve eczema?”

Visa a detecção de diagnóstico médico e permite a modificação do termo “eczema”, de acordo com termos usados nos diferentes países.

3.11.4 Módulo Conjuntivite Alérgica

Esse módulo de questões foi acrescentado ao questionário para o presente estudo.

Questão 1: “Você alguma vez teve problema com coceira nos olhos?”

Essa questão apresentou, em estudos anteriores, baixa especificidade para diagnóstico de alergia ocular, porém alta sensibilidade (GERALDINI *et al.*, 2013).

Questão 2: “Nos últimos 12 meses, você teve problema com coceira nos olhos?”

Com a limitação do tempo para os últimos 12 meses, diminuem-se os problemas de memória e torna-se independente do mês de preenchimento do questionário. Essa questão apresentou baixa especificidade para diagnóstico de alergia ocular, porém alta sensibilidade.

Questão 3: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes você teve problema com coceira nos olhos?”

Essa questão apresentou sensibilidade de 85,4% e especificidade de 85,2% para o diagnóstico de alergia ocular quando a resposta era afirmativa para mais de três episódios de prurido ocular nos últimos 12 meses.

Questão 4: “Nos últimos 12 meses, quantas vezes você apresentou qualquer uma dessas alterações: sair lágrima dos olhos, dificuldade para olhar para a luz, sensação de areia nos olhos?”

Essa questão apresentou alta especificidade, porém sensibilidade de 70,8%, considerada baixa para pesquisa de prevalência de alergia.

Questão 5: “Alguma vez o problema com coceira nos olhos foi acompanhado por qualquer uma destas alterações: sair lágrima dos olhos, dificuldade para olhar para a luz, sensação de areia nos olhos?”

Essa questão foi usada para pesquisa de sintomas associados ao prurido ocular.

Questão 6: “Nos últimos 12 meses, de que forma o problema com os olhos interferiu nas suas atividades normais?”

Essa questão foi utilizada para mensurar a gravidade dos sintomas oculares. Embora pouco precisa, estudos em rinite demonstraram boa correlação entre esta pergunta e outros indicadores de morbidade, como sintomas relatados de gravidade, interferência em atividades diárias e utilização de serviços médicos (GERALDINI *et al.*, 2013).

3.12 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas estão expressas por suas frequências absoluta e relativa e a estimativa de suas possíveis diferenças foram estudadas pelo teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates.

O modelo de Regressão Logística Multivariada foi utilizado para identificar variáveis preditivas para o desfecho CA e RCA.

O coeficiente de concordância de Kappa foi calculado para estimar o grau de acerto entre as perguntas sobre sintomas de RCA e CA.

Para todos os testes foi considerado um nível mínimo de significância de 5% e poder de teste mínimo de 90%.

3.13 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP-SH) do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, em reunião realizada no dia 30 de março de 2010, sob registro 2156.051 / 2010 – 03.

Após aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos, foi obtida a autorização da Secretaria Estadual de Educação, sob protocolo número 11.485.420-4. O pais ou responsáveis pelo adolescente foram informados de forma clara e detalhada sobre os objetivos do estudo, benefícios e riscos esperados, e o

caráter voluntário da participação, bem como deixada aberta a possibilidade de recusar a participação do adolescente a qualquer momento.

Novo projeto foi submetido ao CEP do Hospital de Clínicas de Universidade Federal do Paraná para avaliação do banco de dados obtido na original, com aprovação em 04 de Julho de 2018, parecer número 2.753.691, conforme anexo.

4 RESULTADOS

Dos 4520 participantes que atendiam aos critérios de inclusão, 2129 (47,1%) eram do sexo masculino e 2391 (52,9%) do sexo feminino. Destes, 789 (17,4%) apresentavam sintomas de asma, 909 (20,1%) de rinoconjuntivite, 266 (5,9%) de dermatite atópica; e 700 (15,5%) de conjuntivite alérgica. Na Tabela 1 está apresenta a distribuição destas doenças de acordo com o sexo.

TABELA 1 - DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS POR SEXO

DOENÇAS ALÉRGICAS	MASCULINO (n = 2129)	FEMININO (n = 2391)	p
Asma	310 (14,6%)	479 (20,0%)	< 0,01
Rinite Alérgica	601 (28,2%)	967 (40,4%)	< 0,01
Rinoconjuntivite Alérgica	316 (14,8%)	593 (24,8%)	< 0,01
Dermatite Atópica	116 (5,4%)	150 (6,3%)	0,26
Conjuntivite Alérgica	284 (13,3%)	416 (17,4%)	< 0,01

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates

Resposta afirmativa para sibilância alguma vez na vida foi assinalada por 1772 alunos (39,2% da amostra). Setecentos e oitenta e nove alunos apresentaram sibilos nos últimos 12 meses (17,5%). Com relação à gravidade da asma, 123 (2,7%) adolescentes tiveram 4 ou mais crises, 136 (3,0%) apresentaram sibilos durante o sono mais de quatro vezes na semana e 187 alunos (4,1%) relataram limitação da fala por sibilos no último ano. Quinhentos e noventa e cinco alunos (13,2%) responderam afirmativamente à questão: "Você tem asma?", relacionada ao diagnóstico médico de asma.

Espirros e coriza nos últimos 12 meses foram relatados por 1567 alunos (34,7%), relacionando-se ao diagnóstico de rinite. Sintomas nasais associados a lacrimejamento ou coceira nos olhos nos últimos 12 meses, diagnóstico de rinoconjuntivite, foi relatado por 909 alunos (20,1%). Com relação à sazonalidade dos sintomas, observou-se que os três meses em que houve maior frequência de respostas afirmativas foram maio, junho e julho, sendo maio, o mês com maior

prevalência de sintomas (13,4%). As atividades diárias foram muito comprometidas em 39 (0,9%) adolescentes.

Dois mil trezentos e nove alunos (51,1%) responderam afirmativamente a questão: "Você tem rinite?", que se relaciona ao diagnóstico médico de rinite.

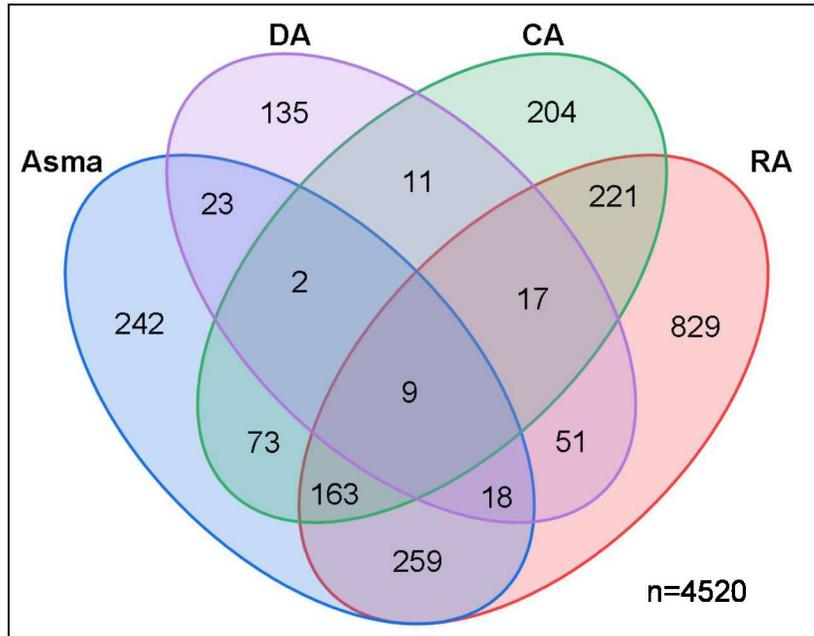
Seiscentos e cinquenta e sete alunos (14,5%) responderam afirmativamente à questão: você teve manchas na pele alguma vez? e 403 alunos (8,9%) apresentaram sintomas de eczema nos últimos 12 meses. Duzentos e sessenta e seis alunos (5,9%) apresentaram sintomas nas dobras. Com relação aos sintomas noturnos, 61 (1,3%) adolescentes relataram prurido em mais de uma noite por semana. Quinhentos e noventa e oito alunos (13,2%) apresentaram diagnóstico médico de eczema.

Dois mil setecentos e setenta e seis alunos (61,4%) apresentaram prurido ocular alguma vez na vida, sendo que 1922 (42,5%) apresentaram sintomas nos últimos 12 meses. Com relação à frequência de sintomas oculares nos últimos 12 meses, 700 (15,5%) adolescentes apresentaram mais de 3 episódios de prurido, caracterizando conjuntivite alérgica.

A associação de problemas oculares ocorreu nas seguintes porcentagens: prurido ocular e lacrimação em 39,0% dos escolares, prurido ocular e sensibilidade à luz em 20,5% e prurido ocular e sensação de areia nos olhos em 19,3%. O problema ocular interferiu moderadamente e muito nas atividades normais nos últimos 12 meses para 152 (3,4%).

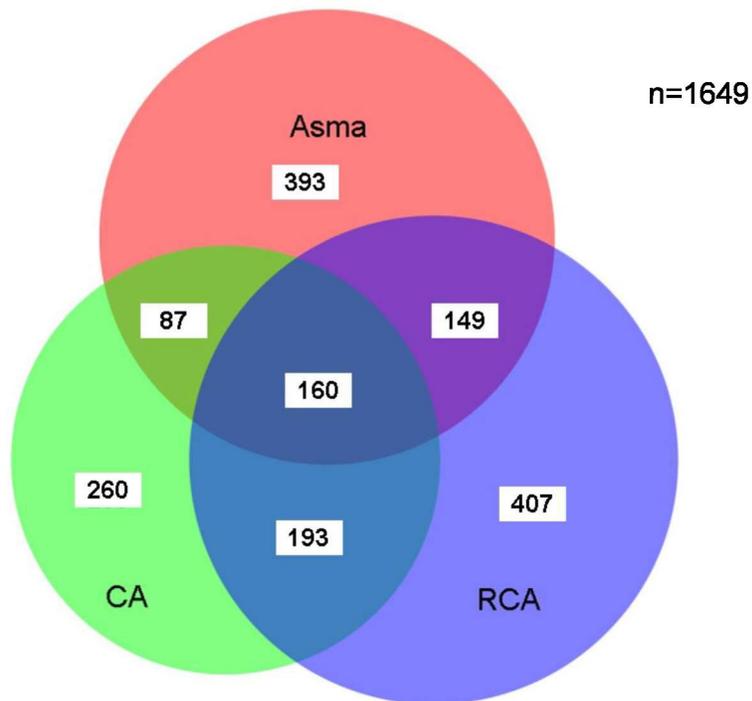
A associação entre os sintomas de asma, rinoconjuntivite, eczema e conjuntivite atópica avaliados pela resposta afirmativa às questões de números 2, 3, 3 e 3 respectivamente foi de 1,1% (53) e de asma, rinoconjuntivite e eczema foi de 1,2% (57). As Figuras 1 e 2 ilustram a distribuição e associação das doenças alérgicas.

FIGURA 1 - DIAGRAMA DE VENN ILUSTRANDO A DISTRIBUIÇÃO E ASSOCIAÇÃO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS



FONTE: O autor (2018)

FIGURA 2 - DIAGRAMA DE VENN PROPORCIONAL ILUSTRANDO A ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA, RCA E CA



FONTE: O autor (2018)

Três mil e vinte e cinco adolescentes (66,9%) responderam negativamente as questões de asma, rinoconjuntivite e eczema atópico e 2092 alunos (46,2%) responderam negativamente a todas as questões.

Dentre os que participaram da segunda etapa, respondendo ao QC e realizando TCA, 18,0% tinham asma ativa, 25,6% tinham rinoconjuntivite, 8,0% eczema atópico e 21,6% conjuntivite alérgica. Na Tabela 2 está apresentada a comparação entre os 4048 adolescentes que participaram apenas da primeira fase e os que participaram da segunda fase.

TABELA 2 - DISTRIBUIÇÃO DAS DOENÇAS ALÉRGICAS NOS PARTICIPANTES QUE RESPONDERAM APENAS AO QUESTIONÁRIO ISAAC E NOS QUE TAMBÉM RESPONDERAM AO QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

DOENÇAS ALÉRGICAS	QUESTIONÁRIO ISAAC (n = 4048)	QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR (n = 472)	p
Asma	704 (17,4%)	85 (18,0%)	0,78
Rinoconjuntivite Alérgica	788 (19,5%)	120 (25,6%)	< 0,01
Dermatite Atópica	227 (5,6%)	38 (8,0%)	0,04
Conjuntivite Alérgica	564 (13,9%)	102 (21,6%)	< 0,01

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates

Conjuntivite alérgica foi diagnosticada em 700 participantes, enquanto rinoconjuntivite alérgica foi diagnosticada em 909 ($p < 0,01$). Dos 909 pacientes com RCA, 353 (38,8%) tinham CA. A concordância das duas questões foi de kappa = 0,32 (IC 95% = 0,285 - 0,354), sendo maior quando a resposta a ambas as perguntas era negativa (Tabela 3). A concordância positiva encontrada entre rinoconjuntivite e conjuntivite alérgica foi de 0,57; concordância negativa de 0,17; valor preditivo positivo de 0,57; valor preditivo negativo de 0,87; acurácia de 0,77; risco relativo de 3,84.

TABELA 3 - ASSOCIAÇÃO ENTRE CONJUNTIVITE E RINOCONJUNTIVITE ALÉRGICA

RCA	CONJUNTIVITE +	CONJUNTIVITE -	p
Rinoconjuntivite +	353 (50,4%)	556 (14,6%)	< 0,01
Rinoconjuntivite -	347 (49,6%)	3264 (85,4%)	

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates

Dos asmáticos, 31% tinham conjuntivite alérgica ($p < 0,01$) e 39,2% tinham rinoconjuntivite ($p < 0,01$), conforme tabela 4 e 5 dos apêndices, respectivamente. Não houve associação entre a gravidade da asma e a presença de RCA ($p = 0,93$) e CA ($p = 0,71$), conforme as tabela 6 e 7 dos apêndices, respectivamente.

Dos 472 adolescentes submetidos ao TCA, 67,5% (319) tiveram positividade a pelo menos um alérgeno, sendo o *Dermatophagoides pteronyssinus* o aeroalérgeno com maior positividade, tanto no grupo com sintomas de alergia, como no grupo assintomático. Na Tabela 4 estão apresentados os resultados do TCA quanto ao sexo.

TABELA 4 - RESULTADOS DOS TESTES CUTÂNEOS QUANTO AO SEXO

ALÉRGENO	MASCULINO (n = 222)	FEMININO (n = 250)	p
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	152 (68,5%)	132 (52,8%)	< 0,01
<i>Blomia tropicalis</i>	148 (66,7%)	120 (48%)	< 0,01
Pólens	53 (23,9%)	52 (20,8%)	0,49
Epitélio de cão	10 (4,5%)	8 (3,2%)	0,62
Epitélio de gato	17 (7,7%)	23 (9,2%)	0,66
<i>Periplaneta americana</i>	23 (10,4%)	16 (6,4%)	0,16
Fungos	13 (5,8%)	11 (4,4%)	0,61
Polissensibilizados	147 (66,2%)	116 (46,4%)	< 0,01
Monossensibilizados	22 (9,9%)	34 (13,6%)	0,27

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates

Na Tabela 5 estão detalhados os resultados dos pacientes com CA.

No modelo de Regressão Logística, foi considerada como variável dependente a CA e como variáveis independentes ou preditivas: a) características e

variáveis clínicas como sexo, asma, RCA e DA; b) história familiar de alergia; c) variáveis ambientais e d) teste cutâneos. As variáveis presitivas selecionadas foram a resposta positiva à pergunta de asma (OR = 4,52; IC 95% = 2,19-9,36; $p < 0,01$), RCA (OR = 5,55; IC 95% 2,62-11,78; $p < 0,01$) e TCA positivo para *D. pteronyssinus* (OR = 2,7; IC 95% 1,29-3,65; $p < 0,01$) (Tabelas 6, 7 e 8).

TABELA 5 - FATORES ASSOCIADOS A
CONJUNTIVITE ALÉRGICA

FATORES	CONJUNTIVITE (n = 102)
Masculino	44 (43,1%)
Asma	36 (35,3%)
Eczema	11 (10,8%)
Parto normal	37 (36,3%)
Cesárea	65 (63,7%)
Aleitamento materno	90 (88,2%)
Mãe com asma	9 (8,8%)
Mãe com rinite	49 (48%)
Mãe com eczema	19 (18,6%)
Pai com asma	5 (4,9%)
Pai com rinite	39 (38,2%)
Pai com eczema	14 (13,7%)
Cão em casa	64 (62,7%)
Gato em casa	24 (23,5%)
Tabagismo na gestação	10 (9,8%)
Tabagismo passivo	9 (8,8%)
Umidade	39 (38,2%)
Mofa	26 (25,5%)
Teste Cutâneo Alérgico	
Monossensibilizados	10 (9,8%)
Polissensibilizados	72 (70,6%)
<i>D. pteronyssinus</i>	77 (75,5%)
<i>Blomia tropicalis</i>	71 (69,6%)
Pólen	31 (30,4%)
Cão	7 (6,9%)
Gato	11 (10,8%)
<i>P. americana</i>	13 (12,7%)
Fungos	5 (4,9%)

FONTE: O autor (2018)

TABELA 6 – CARACTERÍSTICAS E VARIÁVEIS CLÍNICAS PREDITIVAS PARA CONJUNTIVITE ALÉRGICA

VARIÁVEIS PREDITIVAS	OR	IC 95%	p
Sexo	0,78	0,21-2,90	0,72
Asma	4,52	2,19-9,36	< 0,001
RCA	5,55	2,62-11,78	< 0,001
DA	0,91	0,26-3,10	0,88

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Regressão Logística Multivariada: p = 0,01

TABELA 7 – VARIÁVEIS AMBIENTAIS PREDITIVAS PARA CONJUNTIVITE ALÉRGICA

VARIÁVEIS PREDITIVAS	OR	IC 95%	p
Aleitamento materno	0,90	0,41-2,00	0,81
História materna de atopia	1,12	0,70-1,78	0,62
História paterna de atopia	1,38	0,88-2,18	0,15
Tipo de parto	1,28	0,80-20,6	0,29
Tabagismo materno na gestação	1,61	0,77-3,40	0,20
Mofo	0,98	0,52-1,84	0,95
Tabagismo passivo	1,12	0,49-2,58	0,77
Gato em casa	0,76	0,48-1,22	0,68
Cão em casa	0,77	0,49-1,22	0,27
Umidade	1,39	0,88-2,20	0,15

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Regressão Logística Multivariada: p = 0,01

TABELA 8 – TESTES CUTÂNEOS PREDITIVOS PARA CONJUNTIVITE ALÉRGICA

VARIÁVEIS PREDITIVAS	OR	IC 95%	p
<i>D. pteronyssinus</i>	2,17	1,29-3,65	< 0,01
<i>Blomia tropicalis</i>	1,04	0,51-2,14	0,89
Gato	1,04	0,47-2,31	0,90
Fungo	0,87	0,31-2,40	0,78
Cão	1,78	0,64-4,93	0,26
Polen	1,35	0,80-2,30	0,25

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Regressão Logística Multivariada: $p = 0,01$

Considerando agora no modelo de Regressão Logística como variável dependente a RCA e as mesmas variáveis preditivas, as variáveis selecionadas foram CA (OR = 7,45; IC 95% 2,66-20,88; $p < 0,01$) e DA (OR = 3,31; IC 95% 1,25-8,77; $p = 0,01$) (Tabela 9).

TABELA 9 – VARIÁVEIS PREDITIVAS PARA RINOCONJUNTIVITE ALÉRGICA

VARIÁVEIS PREDITIVAS	OR	IC 95%	p
CA	7,45	2,66-20,81	< 0,001
DA	3,31	1,25-8,77	0,01
Mãe fumou gestação	3,78	0,34-41,70	0,27
Cão em casa	0,47	0,19-1,19	0,11
TCA positivo para <i>B. tropicalis</i>	2,06	0,84-5,01	0,10
TCA positivo para cão	1,00	0,07-14,30	0,99

FONTE: O autor (2018)

NOTA: Regressão Logística Multivariada: $p = 0,01$

5 DISCUSSÃO

A aplicação de questionários escritos na epidemiologia de doenças alérgicas permitiu o conhecimento da prevalência de asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica em diversas partes do mundo. Nas últimas décadas, foi possível comparar a prevalência dessas doenças nos diferentes países e dentro de um mesmo local, em tempos diferentes. Também foram avaliados os fatores de risco e as associações entre as doenças. O conhecimento da evolução temporal da prevalência das doenças alérgicas, com investigação de fatores de risco ou proteção, determinando a sua frequência e distribuição em diferentes populações, possibilita propostas efetivas de prevenção.

O questionário escrito mais utilizado em estudos de prevalência de doenças alérgicas na infância e adolescência é o questionário ISAAC, validado em diversos idiomas para pesquisa de sintomas de asma, rinite, rinoconjuntivite e eczema atópico, aplicado em mais de 50 países (SOLÉ *et al.*, 2006). Entretanto, no questionário não houve inclusão de questões validadas para sintomas oculares isolados, impossibilitando avaliar a prevalência da conjuntivite alérgica, seus sintomas mais frequentes e o grau de interferência dos sintomas oculares nas atividades diárias, assim como a associação entre as doenças alérgicas (RIEDI; ROSARIO FILHO; 2010).

O questionário ISAAC para asma, rinite, rinoconjuntivite e eczema atópico tem sido aplicado em várias partes do Brasil e do mundo. Acrescentando o módulo relacionado a alergia ocular, foi aplicado em Curitiba - PR em 2008, o que permitiu avaliar as mudanças na prevalência das doenças alérgicas nesse período, assim como a associação entre elas (GERALDINI, 2011).

Houve maior participação do sexo feminino (52,9%), assim como em estudos previamente realizados em Curitiba - PR, fases I e III do ISAAC, com 54,0% e 52,9% respectivamente (FERRARI, 1997; RIEDI, 2001). Esse dado pode ser explicado pelo fato de mulheres representarem 52,33% da população de Curitiba - PR, segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (censo de 2010) (<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=410690&search=parana|curitiba> - acessado em 10 de julho de 2016).

Em relação ao diagnóstico de rinoconjuntivite, a prevalência foi de 20,1% no presente estudo. Estudos realizados em Curitiba - PR em 1995, 2001 e 2009, demonstram um aumento gradual na prevalência de rinoconjuntivite, com 14,2%, 17,2% e 18,9%. Em São Paulo - SP, a prevalência foi de 19,8%, valor próximo ao encontrado neste estudo. Em 1995, 1999 e 2002, os valores foram 14,4%, 13,9% e 12,2%. Em Santo André - SP a prevalência foi de 14,0%. Os dados mundiais da fase I, obtidos a partir da aplicação de 463.801 questionários em alunos de 13 e 14 anos mostraram grande variação na prevalência mundial de rinoconjuntivite, com prevalência média de 13,4% (variação de 1,4% a 39,7%) (STRACHAN *et al.*, 1997).

A média brasileira da prevalência de RCA obtida na fase III do ISAAC foi de 15,9%. Comparando os dados da fase III do ISAAC, com dados do ano de 2012, verificamos que houve aumento da prevalência em alguns centros e diminuição em outros. Em Recife - PE a prevalência aumentou de 14,5% para 17,3%, em Maceió - AL, de 13,8% para 19,2%, em Belo Horizonte - MG, de 14,5% para 18,3%, em São Paulo - SP, de 12,2 para 24,5% e em Curitiba - PR, de 17,2% para 18,8%. Exceto em Curitiba - PR, o aumento foi estatisticamente significativo. Os dois locais onde a prevalência diminuiu foram: Belém - PA, de 28,5% para 27,9% e Aracaju - SE, de 17,4% para 15,4%. Ao considerarmos a média de todos esses locais, temos uma prevalência de 16,2% em 2003 e 20,6% em 2012, valor bastante próximo ao encontrado no presente estudo (SOLÉ *et al.*, 2015). No Reino Unido, comparando-se os dados obtidos na fase I e fase III com relação a prevalência de rinoconjuntivite, houve uma redução de 17,7% (18,4% em 1995 para 15,1% em 2002) (ASHER *et al.*, 2006).

Com relação à rinite e rinoconjuntivite, verificamos aumento na prevalência de ambas nos dados mundiais. Excluindo-se o fator socioeconômico, outro que poderia estar envolvido nesse aumento seria a poluição ambiental. Foram avaliadas a relação entre prevalência de asma, rinite e eczema e os níveis de poluentes fotoquímicos nos centros brasileiros que tinham controle da poluição atmosférica (São Paulo - SP, Santo André - SP, Curitiba - PR e Porto Alegre - RS). Não foi detectado um padrão característico entre os sintomas avaliados e um poluente do ar específico, embora tenha sido constatado relação entre a maior exposição a poluentes fotoquímicos e a prevalência ou risco elevados de asma, rinite e eczema atópico (SOLÉ *et al.*, 2007). É importante ressaltar que Curitiba - PR tem monitoramento dos poluentes atmosféricos desde a década de 80, comprovando

melhoria da qualidade do ar nos últimos anos (Secretaria do Meio Ambiente e Recurso Hídricos, 2016) (<http://www.semarnh.rn.gov.br> - acessado em 08 de agosto).

A sazonalidade dos sintomas foi de difícil avaliação, uma vez que a resposta aos questionários depende da memória dos participantes.

Com relação ao diagnóstico médico de rinite, 51,1% dos adolescentes responderam afirmativamente à questão 6 – “você tem rinite?”. Ao compararmos com a prevalência de rinite alguma vez na vida, que foi de 46,0%, percebemos a possibilidade de haver erro diagnóstico, classificando como pacientes com rinite, outras rinopatias. Em São Paulo - SP o diagnóstico médico foi dado em 18,9% dos adolescentes, sendo que 39,9% afirmaram ter tido rinite alguma vez na vida. Em Santo André - SP, os dados foram 29,0% de diagnóstico e 40,0% de positividade para a questão 1. A média nacional de diagnóstico médico de rinite foi de 19,9%, ressaltando a alta prevalência de diagnóstico médico de rinite em Curitiba - PR.

É importante ressaltar que embora muitas vezes a rinite e rinoconjuntivite sejam consideradas como doenças de menor gravidade quando comparadas à asma, promovem prejuízos na qualidade de vida de seus pacientes, seu desempenho, aprendizado escolar e produtividade no trabalho. Prejuízos físicos, psicológicos e sociais são vivenciados por crianças, adolescentes e adultos, que sentem-se incomodados com os sintomas de obstrução nasal, coriza e espirros, má qualidade do sono, com baixa concentração e cefaleia no dia seguinte (CAMELO-NUNES; SOLÉ, 2010). No presente estudo, 22,6% dos adolescentes relataram algum grau de interferência dos sintomas nas atividades diárias, sendo que em 3,9% dos casos, houve moderado ou muita interferência. A média nacional para essa questão foi 17,4% (ASHER *et al.*, 2006). Vários estudos realizados nos Estados Unidos e na América Latina, incluindo o Brasil, com o mesmo método, avaliaram a qualidade de vida, demonstrando que a obstrução nasal seguida pelos espirros e rinorreia foram os sintomas que mais incomodaram e interferiram de modo significativo na qualidade de vida desses pacientes.

A rinite alérgica é responsável pela perda de aproximadamente 2 milhões de dias de escola, sendo que, independente do dia, cerca de 10 mil crianças faltam à escola devido aos sintomas (CORTI *et al.*, 2010). Além disso, rinite e rinoconjuntivite encontram-se comumente associadas a outras doenças alérgicas, como asma, eczema atópico e conjuntivite alérgica e o custo decorrente dessas comorbidades

aumenta ainda mais o impacto socioeconômico dessas doenças (CAMELO-NUNES; SOLÉ, 2010).

Os estudos epidemiológicos avaliam a associação de sintomas oculares e nasais, diagnosticando a rinoconjuntivite, sendo difícil avaliar a prevalência de alergia ocular e sua relação com as outras doenças alérgicas. Apesar de sintomas oculares serem comuns entre adolescentes alérgicos, sua prevalência tem sido pouco estudada como entidade independente de rinite e o subdiagnóstico é frequente, assim como a identificação de sintomas associados e interferência na qualidade de vida (GERALDINI *et al.*, 2013).

No presente estudo, a primeira questão (“alguma vez teve problema com coceira nos olhos?”) apresentou positividade de 61,4%, enquanto 42,5% apresentaram sintomas nos últimos 12 meses (questão dois). A prevalência de sintomas de alergia ocular em adolescentes de Curitiba – PR foi previamente avaliada pela aplicação desse mesmo módulo de perguntas, a 3120 escolares no ano de 2009. Os resultados encontrados foram 62,0% para a questão um e 51,0% para a questão dois (GERALDINI *et al.*, 2013).

Neste estudo a prevalência de alergia ocular foi de 15,5%, considerando o critério de mais de três episódios de prurido ocular nos últimos 12 meses. Esse dado mostra uma diminuição em relação ao estudo anterior, realizado em Curitiba - PR, em 2009, que mostrou prevalência de 20,7% (GERALDINI *et al.*, 2013).

Nos Estados Unidos, a Pesquisa Nacional de Avaliação da Saúde e Nutrição, demonstrou 40,0% dos participantes com prurido ocular e lacrimejamento (SINGH K, AXELROD S, BIELORY L., 2010). Na Suécia, a prevalência estimada de conjuntivite alérgica foi de 19,1%. Na Turquia, a prevalência de conjuntivite alérgica em crianças entre 6 e 14 anos foi de 7,1%. No Paquistão, a prevalência de conjuntivite em pacientes com idades entre 5 e 19 anos, foi de 19,2% (HESSELMAR *et al.*, 2001; KÜÇÜKÖDÜK *et al.*, 1996; BAIG *et al.*, 2010).

Na fase I do ISAAC a prevalência mundial de rinoconjuntivite foi de 15,1%, única questão que avaliou sintomas oculares, visto que o módulo 4 não faz parte do protocolo padrão (STRACHAN *et al.*, 1997). No Brasil, a fase III mostrou prevalência variando de 8,9% a 28,5% (SOLÉ *et al.*, 2006).

Como a associação entre a pergunta para diagnóstico de RCA e CA foi fraca, pode-se inferir que o questionário ISAAC atualmente utilizado é um bom instrumento para o diagnóstico de AO. Os critérios existentes para avaliar a

epidemiologia da AO são pouco objetivos e não padronizados, o que dificulta a comparação entre instrumentos diagnósticos (ROSÁRIO e BIELORY, 2011).

No presente estudo, a prevalência de CA foi maior no sexo feminino, com 17,4% em comparação ao masculino com 13,3%. Fatores genéticos, hormonais e uso de cosméticos estão sendo investigados como possíveis causas. Geraldini *et al.*, 2013, relataram que todos os sintomas de alergia ocular pesquisados foram significativamente mais prevalentes em adolescentes do sexo feminino, incluindo prurido ocular, lacrimação, sensibilidade à luz e sensação de areia nos olhos. As meninas apresentaram mais sintomas nasooculares, porém, menores taxas de sensibilização do que os meninos, o que é condizente com o estudo de GELARDI *et al.*, 2015.

Outros estudos mais recentes mostram uma tendência à mudança na prevalência dos sintomas de RCA e CA em relação ao sexo, sendo que na infância são mais frequentes em meninos e, após a puberdade, nas meninas (FRÖLICH *et al.*, 2017; KELLER *et al.*, 2018).

Entre os adolescentes com alergia ocular, 30,7% apresentaram de 1 a 3 episódios de lacrimação e 14,2% referiram mais de 3 episódios, totalizando 44,9%. No estudo anterior realizado em Curitiba - PR, com a aplicação do mesmo questionário, 73,9% apresentaram lacrimação associada (GERALDINI *et al.*, 2013).

Neste estudo, com relação à sensibilidade à luz, 19,5% dos adolescentes apresentaram de 1 a 3 episódios e 10,4% relataram mais de 3 episódios, totalizando 29,9%. No estudo anterior, 45,7% apresentaram dificuldade em olhar para a luz (GERALDINI *et al.*, 2013). A sensação de areia nos olhos foi relatada por 23,4% dos adolescentes, sendo que em 16,4% aconteceu de 1 a 3 episódios e em 7,0%, mais de 3 episódios.

Sintomas oculares tem impacto negativo na qualidade de vida dos pacientes, podendo interferir mais do que os sintomas nasais e gerando altos custos diretos e indiretos. Estudo europeu com mais de 200 pacientes com rinoconjuntivite concluiu que os sintomas oculares eram mais importantes que os sintomas nasais quando comparados aos controles (PITT *et al.*, 2004). Foi observado que 152 (3,4%) dos pacientes com CA tinham sintomas que interferiam na qualidade de vida. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os fatores associados a RCA e CA.

No presente estudo as associações ocorreram da seguinte forma: associação de asma e rinoconjuntivite em 5,6%, asma e eczema atópico em 0,7%, rinoconjuntivite e eczema em 0,7%. A associação entre asma, rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica ocorreu em 1,3% dos adolescentes.

Em São Paulo - SP, as associações foram mais prevalentes, com maior associação entre rinite e asma, com 9,4%, seguida de rinite e eczema atópico com 2,3% e asma e eczema atópico com 1,5%. A associação entre asma, rinite e eczema atópico ocorreu em 2,3% dos indivíduos.

No estudo realizado em Salvador - BA, a prevalência de sintomas de asma foi 3,2 vezes maior entre os portadores de rinite (MASCARENHAS *et al.*, 2016).

Em Curitiba - PR, estudo realizado em 1549 crianças com diagnóstico médico de asma persistente, sendo 38,6% com asma leve, 53,6% com asma moderada e 7,4% com asma grave, 38,5% referiam sintomas oculares. De acordo com a gravidade da asma, a frequência de sintomas oculares foi 34,6% na asma leve, 39,6% na asma moderada e 49,5% na asma grave. Com relação à rinite, 81,1% dos asmáticos tinham diagnóstico de rinite alérgica e 36,4% dos pacientes tinham asma, rinite e sintomas oculares (SOUZA *et al.*, 2010). Observamos que sintomas oculares são mais frequentes em indivíduos com asma mais grave. Asmáticos atópicos graves teriam níveis de IgE sérica mais elevados que nas formas mais brandas da doença, ocasionando, assim, manifestações em outros locais (nariz e olhos) (SOUZA *et al.*, 2010).

Na Dinamarca, estudo realizado em 458 pacientes de 5 a 15 anos, com doenças alérgicas encontrou diagnóstico de conjuntivite alérgica presente em 42,0% dos pacientes com rinite e 24,0% dos asmáticos. Em pacientes com sintomas oculares a prevalência de rinite foi de 94,6% e 97,0% das crianças com conjuntivite alérgica também tinham rinite (GRADMAN; WOLTERS, 2006).

Em São Paulo - SP, estudo realizado com 207 pacientes de um a 45 anos, com conjuntivite alérgica persistente demonstrou que 88,5% tinham outras doenças alérgicas extraoculares, em 69,0% rinite e em 31,0% asma (MARBACK *et al.*, 2007). Em outra avaliação com asmáticos com idade inferior a 10 anos, verificou-se presença de sintomas nasais persistentes em 84,0% dos quais 32,0% apresentaram sintomas oculares com início aos três anos de idade (MASUDA *et al.*, 2008).

No presente estudo a prevalência de asma foi de 20,0% no sexo feminino e 14,6% no sexo masculino, porém o sexo não foi fator de risco para desenvolvimento

de asma. O impacto do sexo varia consideravelmente da infância para a adolescência e idade adulta (MANDHANE *et al.*, 2005). Durante a infância, ser do sexo masculino é um fator de risco para asma devido ao menor diâmetro e maior tônus das vias aéreas, com menores fluxos pulmonares durante o primeiro ano de vida ser mais evidente em meninos. Na faixa etária de 6 a 7 anos, o risco de asma foi 2,4 vezes maior no sexo masculino (CASAGRANDE *et al.*, 2008). Na adolescência essa tendência se inverte. O predomínio de asma no sexo feminino pode ser explicado pelos efeitos imunomoduladores dos hormônios sexuais. A prevalência de rinite alérgica também inverte no período da adolescência, tornando-se mais frequente em meninas (KURUKULAARATCHY *et al.*, 2012). Além das diferenças hormonais, os sexos também diferem quanto ao desenvolvimento e a função pulmonares (HORNER; STRUNK, 2007). No sexo masculino há relativa lentidão no desenvolvimento das vias aéreas quando comparado com o aumento dos volumes pulmonares. Já no sexo feminino o crescimento das vias aéreas e o aumento do volume pulmonar são proporcionais, conseqüentemente com maiores fluxos aéreos, o que é uma vantagem principalmente na sibilância envolvendo infecções virais. Na puberdade essas diferenças se revertem com a aceleração de todos os índices de função pulmonar no sexo masculino (ALMQVIST; WORM; LEYNAERT, 2008; KOPER *et al.*, 2017). No estudo realizado em Santa Maria – RS, os autores encontraram predomínio de asma ativa, asma de maior gravidade, broncoespasmo induzido por exercício e tosse noturna entre as mulheres (CASSOL *et al.*, 2005). No trabalho realizado em Cuiabá – MT, houve associação entre sexo feminino e asma, tanto na análise bivariada, como na multivariada (JUCÁ *et al.*, 2012).

Uma mudança na prevalência de asma de acordo com o sexo tem sido descrita, da infância (predominância masculina) à adolescência e vida adulta (predominância feminina), porém, esta distribuição na RA e CA ainda não está clara. Há evidências de que na RA também ocorre esta mudança (PINART *et al.*, 2017).

Homens e mulheres tem diferentes estilos de vida, quanto à escolha de profissões específicas, ao tipo de esportes que praticam, ao uso de medicações hormonais e à qualidade da alimentação. O efeito mais significativo na diferença entre os sexos parece estar relacionado à influência dos hormônios sexuais. As células imunológicas expressam receptores hormonais e podem, portanto, ser altamente influenciadas por hormônios endógenos e exógenos.

Embora na infância mais meninos apresentem asma, isto muda rapidamente durante o desenvolvimento sexual das meninas, levando à uma predominância feminina vitalícia nas doenças alérgicas. Um aspecto de sexo, por exemplo, é que a obesidade colabora para o desenvolvimento de asma nas meninas e não nos meninos da mesma idade. A testosterona aparenta ter um papel protetor, enquanto o estrogênio agrava a asma. Este fenômeno acompanha as mulheres durante a vida, começando com a menarca, continuando com a ingestão de pílulas anticoncepcionais, gestação e, finalmente, com a terapia de reposição hormonal. Além disso, as mulheres estão mais expostas a toxinas ambientais, como fumaça de tabaco. Os efeitos e sexo na asma são documentados na epidemiologia, patofisiologia e aumento de sintomas. Como resultado, medicações alternativas para asma são prescritas para pacientes asmáticas (UNTERSMAJR *et al.*, 2017).

As terapias de substituição hormonal são indispensáveis na vida das mulheres modernas, em termos de planejamento familiar fertilização *in vitro* e estratégias anti-envelhecimento. A substituição hormonal é utilizada não apenas para permanecer jovem, mas também para evitar diminuições nos níveis de hormônios, que são fatores de risco para osteoporose. Esta suplementação exógena de hormônios não-fisiológica parece ser gatilho para hipersensibilidades, que são caracterizadas por sintomas irregulares: migrânea, dores articulares, eczema, dispneia e dermatite “acne-like” foram descritos.

Além disso, reações imunologicamente mediadas são causas de abortos de repetição. Estas conexões são raramente consideradas hoje em dia, pois não há interação e intercâmbio funcionais entre alergistas e ginecologistas.

Em relação ao ambiente de trabalho, o qual é essencialmente determinado pelo ambiente e cultura, há exposição a alérgenos ocupacionais. Os tópicos relacionados ao sexo incluem empregos de meio período, dois ou mais empregos, cuidados com crianças e idosos e “profissões femininas”, como enfermagem, indústria têxtil, produção alimentícia e cabeleireiros. Estas profissões prejudicam a barreira cutânea, levando a risco de sensibilização a alérgenos ambientais e de contato, especialmente nas mãos.

Portanto, pode-se concluir que o tipo e profissão claramente determina o alérgeno relevante. Por exemplo, mulheres são mais frequentemente afetadas por doenças ocupacionais de pele e procuram atendimento médico mais precocemente do que os homens. Há uma conexão interessante entre doenças pulmonares

obstrutivas, dentre elas alveolite alérgica exógena, que tipicamente é causada por alérgenos diferentes em mulheres e homens. Entre os desencadeantes de hipersensibilidade ocupacional, encontram-se pelo de animais e a maior parte dos cuidadores de animais é composta por mulheres. Estas alergias ocupacionais frequentemente causam dias de ausência no trabalho e, eventualmente, a mudanças na profissão. O tempo perdido para que seja realizado o treinamento para uma nova profissão é um problema econômico para o indivíduo afetado e para a sociedade (JENSEN-JAROLIM, 2018).

Em pacientes com RCA, os meninos apresentam mais inflamação conjuntival do que as meninas (GELARDI *et al.*, 2015). Em estudos brasileiros, identificou-se a razão entre pacientes masculinos e femininos para a prevalência de RCA e asma coexistentes foi 1,65 (IC 95% = 1,52-1,78) em crianças, 0,61 (0,51-0,72) em adolescentes e 1,03 (0,79-1,35) em adultos (PASTORINO *et al.*, 2008). Estes estudos reportaram predominância do sexo masculino na associação entre asma e RA na infância e no sexo feminino na adolescência.

A poluição atmosférica tem um impacto nas doenças alérgicas, principalmente nas respiratórias. Os agentes poluentes existentes no ar são responsáveis por exacerbações de asma, rinite e conjuntivite alérgica. Além do efeito direto, a poluição pode antecipar ou estender a estação polínica, que em Curitiba - PR ocorre na primavera, entre agosto e dezembro, causando alergia sazonal mais intensa e prolongada.

Os resultados da fase III do ISAAC mostraram uma associação positiva entre tráfego intenso e sintomas de asma, rinoconjuntivite e eczema atópico (BRUNEDREEF *et al.*, 2009).

Estudo realizado em Seul, em 2001, levando-se em conta uma população de 7511 crianças coreanas, de sete a 12 anos, revelou que a prevalência da asma e de outras doenças atópicas, como rinite, eczema e conjuntivite, foi maior em crianças vivendo em áreas mais poluídas (KIM *et al.*, 2001). Entretanto, a poluição externa não foi abordada no QC. Apesar da poluição ambiental extradomiciliar não ter sido abordada neste trabalho, vários estudos já demonstraram os efeitos nocivos de poluentes atmosféricos sobre a saúde respiratória em geral (MC CONNELL *et al.*, 2002; BERNSTEIN *et al.*, 2004; HONG *et al.*, 2004; GORDIAN *et al.*, 2006; BOUSQUET *et al.*, 2018) e em crianças e adolescentes (BUTLAND *et al.*, 2018).

A poluição intradomiciliar refere-se à fumaça de tabaco e fonte de combustível utilizado. O tabagismo não foi um fator de risco para a asma no presente estudo, divergindo de vários resultados anteriormente publicados (MOSHAMMER *et al.*, 2006; KURZ; OBER, 2004; MEYERS *et al.*, 2005; STRACHAM *et al.*, 2006).

O TCA positivo para *Blomia tropicalis* foi fator de risco para desenvolvimento de asma nesse estudo. COELHO *et al.* (2016) também relataram resultado positivo ao TCA como fator de risco, com chance de 2,48 vezes maior de desenvolver asma. O TCA é o método mais empregado para o diagnóstico etiológico de doenças alérgicas, sobretudo as causadas por aeroalérgenos (SOLÉ *et al.*, 2011; ROSÁRIO FILHO *et al.*, 2013).

Atopia refere-se à maior produção de IgE em resposta ao contato com determinados alérgenos ambientais e pode ser demonstrada pela detecção deste aumento através da dosagem sérica de IgE total ou específica, ou pela positividade ao TCA a uma bateria padrão de alérgenos presentes na região onde o estudo está sendo realizado (CHONG NETO; ROSÁRIO FILHO, 2009).

Entre causas frequentes de sensibilização em pacientes com doenças alérgicas estão os alérgenos intradomiciliares, incluindo ácaro da poeira doméstica, animais domésticos (cão e gato), insetos (baratas), fungos e alguns roedores (GRAFFIN; PHIPATANAKUL, 2009). No Brasil, os ácaros são os principais alérgenos na poeira domiciliar e causam sensibilização atópica na maioria das crianças com alergia respiratória (ROSÁRIO FILHO, 1992). Em Curitiba - PR, estudo realizado com 3271 escolares (13 e 14 anos) e 3041 adultos (maior que 20 anos) demonstrou sensibilização ao ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) em 31,3% e 38,9% respectivamente (ESTEVES, 1998). Mais recentemente, em estudo realizado em Curitiba - PR, a positividade aos extratos de aeroalérgenos em crianças asmáticas com Dp foi 97,5%, *Blomia tropicalis* 91,3%, extrato misto de barata 24,1% e *Lolium multiflorum* 16,5% (ROSÁRIO FILHO, 2002; SOUZA, ROSÁRIO FILHO, 2012).

Neste estudo, a positividade a pelo menos um alérgeno foi de 67,5%, sendo o Dp o alérgeno com maior positividade (60,2%) seguido pela *Blomia tropicalis* (56,8%). Estudos prévios realizados no Brasil revelaram que ácaros do gênero *Dermatophagoides* e *Blomia tropicalis* são os mais frequentes aeroalérgenos causadores de sensibilização, com frequências de positividade em TCA de 64,0 a

95,0% (BARRETO; FERREIRA, 2013). Esses agentes e as respostas imunológicas desencadeadas por eles são importantes fatores de risco para o desenvolvimento de asma, pois crianças já sensibilizadas tem maior chance de desencadear crises de alergia ou agravá-las quando expostas constantemente a alérgenos específicos (SOLE *et al.*, 2007).

No grupo de adolescentes asmáticos, 82,3% apresentaram TCA positivo, sendo 70,5% polissensibilizados e 11,7%, monossensibilizados. Em estudo realizado com escolares em Curitiba - PR, com diagnóstico de asma persistente, 1249 pacientes foram submetidos ao TCA, sendo positivo para Dp em 57,1%, *Blomia tropicalis* em 50,8%, *Blattella germanica* em 22,6% e *Lolium perenne* em 19,1% dos casos (SOUZA *et al.*, 2010).

No grupo de adolescentes que não tem asma, 64,3% apresentaram TCA positivo, sendo 52,4% polissensibilizados e 11,9%, monossensibilizados. Entretanto, esses adolescentes podem apresentar rinoconjuntivite, eczema atópico e conjuntivite alérgica. Entre adolescentes de Belém - PA, a positividade para Dp, *Blomia tropicalis*, epitélios de cão e gato e *Periplaneta americana* foi significativamente maior nos asmáticos em relação aos não asmáticos. Sensibilização a alérgenos fúngicos, apesar de ser baixa, foi a única capaz de discriminar os pacientes asmáticos (21,1% versus 1,2%) (BARRETO, 2010).

A relação entre asma e atopia é discutida, visto que muitos indivíduos sem asma podem apresentar resposta IgE a alérgenos ambientais, no entanto sem apresentar manifestação clínica de asma. A sensibilização, sem a presença de doença alérgica, confirma a hipótese de que doença alérgica é uma interação de fatores genéticos e ambientais, tornando a atopia apenas um destes fatores, talvez o mais importante para determinadas populações.

Embora a sensibilização possa não ser a causa direta da asma, o contato com alérgenos provoca exacerbações nas crises. O tipo de alérgeno e sua quantidade, o momento da sensibilização e o genótipo do indivíduo influenciam essa relação.

Nesse estudo, a positividade para todos os aeroalérgenos foi maior nos indivíduos asmáticos em relação aos não asmáticos. Dogan e Agca (2018) sugerem que a suplementação de vitamina D em períodos mais curtos durante a infância pode ser fator de risco para CA, porém, não identificaram outros fatores que possam ser avaliados de maneira mais simples, como a aplicação de questionários.

Estudos transversais possuem como limitação o tempo e a cronologia em relação à exposição aos fatores de risco. Apesar dessa limitação, tem sido utilizados para reconhecimento de possíveis causas a serem incluídas em estudo de coorte, que são mais adequados para descrever os fatores de risco de uma doença. Além disso, a frequência dos participantes que se dispõem a fazer TCA e responder questionários complementares é maior em quem tem doenças alérgicas, o que pode levar a vieses. Um exemplo disso é a maior frequência das doenças alérgicas nos 472 participantes submetidos ao TCA.

Os resultados obtidos nos estudos baseados no protocolo ISAAC podem ser comparados entre si, uma vez que possuem o mesmo método. Os dados são úteis para diagnóstico da situação regional atual, servindo de subsídio para o planejamento de ações específicas para a prevenção e o controle das doenças alérgicas. A identificação dos fatores de risco associados à ocorrência de doenças alérgicas é um dos pré-requisitos essenciais para o planejamento de programas eficazes de prevenção.

6 CONCLUSÃO

A presença de sintomas de dermatite atópica foi fator de risco para RCA, porém, não para CA. Este estudo demonstrou maior prevalência em doenças alérgicas em meninas, exceto a dermatite atópica, embora os meninos tivessem maiores taxas de sensibilização a aeroalérgenos, principalmente polissensibilização. A frequência dos fatores de risco para rinoconjuntivite e conjuntivite alérgica são concordantes, bem como o padrão de sensibilização dos pacientes. Os fatores de risco para conjuntivite alérgica foram resposta positiva à pergunta de asma e sensibilização a *D. pteronyssinus* e não tinham sido analisados anteriormente. A prevalência de sintomas de CA e RCA foi pouco concordante quando analisada pelos respectivos instrumentos de pesquisa.

REFERÊNCIAS

ABELSON MB. A review of olopatadine for the treatment of ocular allergy. **Expert Opinion in Pharmacotherapy**, v.5, p.1979-1974, 2004.

ABERG, N.; HESSELMAR, B.; ABERG, B.; ERIKSSON, B. Increase of asthma, allergic rhinitis and eczema in Swedish schoolchildren between 1979 and 1991, **Clinical and Experimental Allergy**, v.25(9), p.815-819, 1995.

AÏT-KHALED, N.; PEARCE, N.; ANDERSON, H.R.; ELLWOOD, P.; MONTEFORT, S.; SHAH, J.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three, **Journal Compilation**, v.64(1), p.123-148, 2009.

AKINBAMI, L.J.; SCHOENDORF, K.C. Trends in childhood asthma: prevalence, health care utilization, and mortality, **Pediatrics**, v.110(2), p.315-322, 2002.

ALMQVIST, C.; WORM, M.; LEYNAERT, B.; AND THE WORKING GROUP OF GA2LEN WP 2.5 GENDER. Impact of gender on asthma in childhood and adolescence: a GA2LEN review, **Allergy**, v.63(13), p.47-57, 2008.

ALVAREZ, G.M.L.; TORRES, M.A.; GARRIDO, B.J.; SUÁREZ-VARELA, M.M.; HERNÁNDEZ, G.G.; MONTANER, E.A.; AND THE GRUPO ISAAC ESPANOL FASE II. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase II: Methodology and results of the participation rate in Spain, **Anales Españoles de Pediatría**, v.55(5), p.400-405, 2001.

AMANCIO, C.T.; NASCIMENTO, L.F.C. Asma e poluentes ambientais: um estudo de series temporais, **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.58(3), p.302-307, 2012.

ANDERSON, H.R.; POLONIECKI, J.D.; STRACHAN, D.P.; BEASLEY, R.; BJÖRKSTÉN, B.; ASHER, M.I.; AND THE ISAAC PHASE 1 STUDY GROUP. Immunization and Symptoms of Atopic Disease in Children: Results From the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **American Journal of**

Public Health, v.91(7), p.1126-1129, 2001.

ANDRADE, S.R.G.; RODRIGUES, C.E.; CASTRO, M.A.; CAMELO-NUNES, I.C.; SOLÉ, D.; KALIL, J.; CASTRO, F.F.M. Prevalência e fatores de risco para asma em estudantes de Veterinária e Medicina, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.28(2), p.89-93, 2005.

ANNESI-MAESANO, I. Epidemiological evidence of the occurrence of rhinitis and sinusitis in asthmatics, **Allergy**, v.54(57), p.7-13, 1999.

APELBERG, B.J.; AOKI, Y.; JAAKKOLA, J.J. Systematic review: exposure to pets and risk of asthma and asthma-like symptoms, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.107(3), p.455-460, 2001.

ARRUDA, L.K.; SOLÉ, D.; CAGNANI, C.E.B.; NASPITZ, C.K. Risk factors for asthma and atopy, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.5(2), p.153-159, 2005.

ASHER, M.I.; KEIL, U.; ANDERSON, H.R.; BEASLEY, R.; CRANE, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.A.; PEARCE, N.; SIBBALD, B.; STEWART, A.W.; STRACHAN, D.; WEILAND, S.K.; WILLIAMS, H.C. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods, **European Respiratory Journal**, v.8(3), p.483-491, 1995.

ASHER, M.I.; MONTEFORT, S.; BJÖRKSTÉN, B.; LAI, C.K.; STRACHAN, D.P.; WEILAND, S.K.; WILLIAMS, H.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys, **The Lancet**, v.368(9537), p.733-743, 2006.

ASHER, M.I.; STEWART, A.W.; MALLOL, J.; MONTEFORT, S.; LAI, C.K.; AÏT-KHALED, N.; ODHIAMBO, J.; AND THE ISAAC PHASE ONE STUDY GROUP. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One, **Respiratory Research**, v.11(8), p.1-10, 2010.

BACON, S.L.; BOUCHARD, A.; LOUCKS, E.B.; LAVOIE, K.L. Individual-level

socioeconomic status is associated with worse asthma morbidity in patients with asthma, **Respiratory Research**, v.17(125), 2009.

BAGER, P.; MELBYE, M.; ROSTGAARD, K.; BENN, C.S.; WESTERGAARD, T. Model of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.111(1), p.51-56, 2003.

BAHADORI, K.; DOYLE-WATERS, M.M.; MARRA, C.; LYND, L.; ALASALY, K.; SWISTON, J.; FITZGERALD, J.M. Economic burden of asthma: a systematic review, **BMC Pulmonary Medicine**, v.9(24), p.1-16, 2009.

BAIG, R.; ALI, A.W.; ALI, T.; ALI, A.; SHAH, M.N.; SARFARAZ, A.; AHMAD, K. Prevalence of allergic conjunctivitis in school children of Karachi, **Journal of the Pakistan Medical Association**, v.60(5), p.371-373, 2010.

BALL, T.M.; CASTRO-RODRIGUEZ, J.A.; GRIFFITH, K.A.; HOLBERG, C.J.; MARTINEZ, F.D.; WRIGHT, A.L. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood, **The New England Journal of Medicine**, v.343(8), p.538-543, 2000.

BARRETO, B.A.P. Prevalência de asma e doenças alérgicas, em adolescentes de 13 e 14 anos, do município de Belém (Pará): caracterização da asma e identificação de possíveis fatores de risco associados, **Tese (Doutorado), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo**, 2010.

BARRETO, B.A.P.; FERREIRA, K.S. Prevalência de sensibilização a aeroalérgenos em adolescentes de Belém, PA, **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v.1(3), p.163-169, 2013.

BARRETO, M.L.; RIBEIRO-SILVA, R.C.; MALTA, D.C.; OLIVEIRA-CAMPOS, M.; ANDREAZZI, M.A.; CRUZ, A.A. Prevalência de sintomas de asma entre escolares do Brasil: Pesquisa Nacional em Saúde do Escolar (PeNSE 2012), **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.17(1), p.106-115, 2014.

BEASLEY, R.; SEMPRINI, A.; MITCHELL, E.A. Risk factors for asthma: is prevention possible?, **The Lancet**, v.386(9998), p.1075-1085, 2015.

BENER, A.; EHLAYEL, M.S.; ALSOWAIDI, S.; SABBAH, A. Role of breastfeeding in primary prevention of asthma and allergic diseases in a traditional society, **European Annals of Allergy and Clinical Immunology**, v.39(10), p.337-343, 2007.

BERNSTEIN, D.I.; LEVY, A.L.; HAMPEL, F.C.; BAIDOO, C.A.; COOK, C.K.; PHILPOT, E.E.; RICKARD, K.A. Treatment with intranasal fluticasone propionate significantly improves ocular symptoms in patients with seasonal allergic rhinitis, **Clinical and Experimental Allergy**, v.34(6), p.952–957, 2004.

BIELORY, L. Ocular allergy: mechanisms, epidemiology and treatment, **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v.98, p.105-115 2007.

BIELORY L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part I: immunology of the eye. **J Allergy Clin Immunol**, v.106, p.805-816, 2000.

BIELORY L. Allergic and immunologic disorders of the eye. Part II: ocular allergy. **J Allergy Clin Immunol**, v.106, p.1019-32, 2000.

BIELORY L, WILSON TM, WAGNER RS. Allergic and Immunologic Eye Disease in: Donald Y. M. Leung, Hugh A. Sampson, Raif S. Geha, Stanley J Szeler. **Pediatric allergy: principles and practice**, p.595-610, 2003.

BIELORY, L.; FRIEDLAENDER, M.H. Allergic conjunctivitis, **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.28(1), p.43-58, 2008.

BJÖRKSTÉN, B. The environment and sensitization to allergens in early childhood, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.8, p.32-39, 1997.

BJÖRKSTÉN, B.; CLAYTON, T.; ELLWOOD, P.; STEWART, A.; STRACHAN, D.; AND THE ISAAC PHASE III STUDY GROUP. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: phase III of the ISAAC, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.19(2), p.110-124, 2008.

BLAISS, M. S.; HAMMERBY, E.; ROBINSON, S.; KENNEDY-MARTIN, T.; BUCHS, S. The burden of allergic rhinitis and allergic rhinoconjunctivitis on adolescents. **Annals of Asthma and Clinical Immunology**, v.121, p.43-52, 2018.

BLUMENTHAL, M.N. The role of genetics in development of asthma and atopy,

Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology, v.5, p.141-145, 2005.

BOECHAT, J.L.; RIOS, J.L.; SANT'ANNA, C.C.; FRANÇA, A.T. Prevalência e gravidade de sintomas relacionados à asma em escolares e adolescentes no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.31(2), p.111-117, 2010.

BONINI, S.; COASSIN, M.; ARONNI, S.; LAMBIASE A. Vernal keratoconjunctivitis, **Eye (London)**, v.18, p.345-51, 2004.

BONNER, S.; MATTE, T.D.; FAGAN, J.; ANDREOPOULOS, E.; EVANS, D. Self reported moisture and mildew in the homes of Head Start children with asthma is associated with greater asthma morbidity, **Journal of Urban Health**, v.83(1), p.129–137, 2006.

BORGES, W.G.; BURNS, D.A.R.; FELIZOLA, M.L.B.M.; OLIVEIRA, B.A.; HAMU, C.S.; FREITAS, V.C. Prevalence of allergic rhinitis among adolescents from Distrito Federal, Brazil: comparison between ISAAC phases I and III, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.82, p.137-143, 2006.

BORGES, W.G.; BURNS, D.A.R.; GUIMARÃES, F.A.T.M.; FELIZOLA, M.L.B.M.; BORGES, V.M. Dermatite atópica em adolescentes do Distrito Federal. Comparação entre as Fases I e III do ISAAC, de acordo com a situação socioeconômica, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.31(4), p.146-150, 2008.

BOUSQUET, J.; ANTO, J. M.; ANNESI-MAESANO, I.; DEDEU, T.; DUPAS, E.; PEPIN, J. L.; EYINDANGA, L. S. Z.; ARNAVIELHE, S.; AYACHE, J.; BASSAGNA, X.; BENVENISTE, S.; VENTUROS, N. C.; CHAN, H. K.; CHERAITIA, M.; DAUVILLIERS, Y.; GARCIA-AYMERICH, J.; JULLIAN-DESAYES, I.; DINESH, C.; LAUNE, D.; DAC, J. L.; NUJURALLY, I.; PAU, G.; PICARD, R.; RODO, X.; TAMISIER, R.; BEWICK, M.; BILLO, N. E.; CZARLERSKI, W.; FONSECA, J.; KLIMEK, L.; PFAAR, O.; BOUREZ, J. M. POLLAR: Impact of air POLLution on asthma and rhinitis; a European Institute of Innovation and Technology Health (EIT Health) project, **Clinical and Translational Allergy**, v.8(36), p.1-13, 2018.

BOUSQUET, J.; VAN CAUWENBERGE, P.; KHALTAEV, N.; ARIA WORKSHOP GROUP.; AND THE WORLD HEALTH ORGANIZATION. Allergic rhinitis and its

impact n asthma, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.108(5), p.147-334, 2001.

BOUSQUET, J.; NEUKIRCH, F.; BOUSQUET, P.J.; GEHANO, P.; KLOSSEK, J.M.; LE GAL, M.; ALLAF, B. Severity and impairment of allergic rhinitis in patients consulting in primary care, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.117(1), p.158-162, 2006.

BOUSQUET, J.; KHALTAEV, N.; CRUZ, A.A.; DENBURG, J.; FOKKENS, W.J.; TOGIAS, A.; ZUBERBIER, T.; CAGNANI, C.E.B.; CANONICA, G.W.; VAN WEEL, C.; AGACHE, I.; AÏT-KHALED, N.; BACHERT, C.; BLAISS, M.S.; BONINI, S.; BOULET, L.P.; BOUSQUET, P.J.; CAMARGOS, P.; CARLSEN, K.H.; CHEN, Y.; CUSTOVIC, A.; DAHL, R.; DEMOLY, P.; DOUAGUI, H.; DURHAM, S.R.; VAN WIJK, R.G.; KALAYCI, O.; KALINER, M.A.; KIM, Y.Y.; KOWALSKI, M.L.; KUNA, P.; LE, L.T.T.; LEMIERE, C.; LI, J.; LOCKEY, R.F.; MAVALE-MANUEL, S.; MELTZER, E.O.; MOHAMMAD, Y.; MULLOL, J.; NACLERIO, R.; O'HEHIR, R.E.; OHTA, K.; OUEDRAOGO, S.; PALKONEN, S.; PAPADOPOULOS, N.; PASSALACQUA, G.; PAWANKAR, R.; POPOV, T.A.; RABE, K.F.; ROSADO-PINTO, J.; SCADDING, G.K.; SIMONS, F.E.R; TOSKALA, E.; VALOVIRTA, E.; VAN CAUWENBERGE, P.; WANG, D.Y.; WICKMAN, M.; YAWN, B.P.; YORGANCIOGLU, A.; YUSUF, O.M.; ZAR, H.; ANNESI-MAESANO, I.; BATEMAN, E.D.; BEN KHEDER, A.; BOAKYE, D.A.; BOUCHARD, J.; BURNEY, P.; BUSSE, W.W.; CHAN-YEUNG, M.; CHAVANNES, N.H.; CHUCHALIN, A.; DOLEN, W.K.; EMUZYTE, R.; GROUSE, L.; HUMBERT, M.; JACKSON, C.; JOHNSTON, S.L.; KEITH, P.K.; KEMP, J.P.; KLOSSEK, J.M.; LARENAS-LINNEMANN, D.; LIPWORTH, B.; MALO, J.L.; MARSHALL, G.D.; NASPITZ, C.; NEKAM, K.; NIGGEMANN, B.; NIZANKOWSKA- MOGILNICKA, E.; OKAMOTO, Y.; ORRU, M.P.; POTTER, P.; PRICE, D.; STOLOFF, S.W.; VANDENPLAS, O.; VIEGI, G.; WILLIAMS, D.; WORLD HEALTH ORGANIZATION.; GA(2)LEN.; ALLERGEN. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen), **Allergy**, v.63(86), p.8-160, 2008.

BOUSQUET, J.; DEVILLIER, P.; ANTO, J. M.; BEWICK, M.; HAAHTELA, T.; ARNAVIELHE, S.; *et al.* Daily allergic multimorbidity in rhinitis using mobile technology: A novel concept of the Mask Study, **Allergy**, v.73, p.1622-1631, 2018.

BOYCE, J.A.; BROIDE, D.; MATSUMOTO, K.; BOCHNER, B.S. Advances in mechanisms of asthma, allergy, and Immunology, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.123, p.569-574, 2009.

BRAGAGNOLI, G.; SILVA, M.T.N. Ascaris lumbricoides infection and parasite load are associated with asthma in children, **The Journal of Infection in Developing Countries**, v.8(7), p.891-897, 2014.

BRAMAN, S.S. The global burden of asthma, **Chest Journal**, v.130(1), p.4-12, 2006.

BRANCO, P.T.; NUNES, R.A.; ALVIM-FERRAZ, M.C.; MARTINS, F.G.; FERRAZ, C.; VAZ, L.G.; SOUSA, S.I. Asthma prevalence and risk factors in early childhood at Northern Portugal, **Revista Portuguesa de Pneumologia**, v.22(3), p.146-150, 2015.

BRANDÃO, H.V.; BATISTA, W.; CRUZ, C.S.; MOURA, A.; MARTINS JUNIOR, D.F. Prevalência e gravidade de asma, rinite e eczema entre crianças e adolescentes de Feira de Santana, BA, por questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v.1(3), p.170-174, 2013.

BRANDÃO, H.V.; VIEIRA, G.O.; VIEIRA, T.O.; TELES, C.A.S.; SOUZA, E.L.S.; CRUZ, C.M.S. Fatores de risco socioeconômicos e ambientais associados à asma em crianças nascidas em maternidades públicas e privadas no Brasil, **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v.2(4), p.154-160, 2014.

BRATTON, S.L.; ROBERTS, J.S.; WATSON, R.S.; CABANA, M.D. Acute severe asthma: outcome and symptoms insurance, **Pediatric Critical Care Medicine**, v.3(3), p.234-238, 2002.

BREDA, D.; FREITAS, P.F.; PIZZICHINI, E.; AGOSTINHO, F.R.; PIZZICHINE, M.M.M. Prevalência de sintomas de asma e fatores de risco associados em adolescentes escolares de 13 e 14 anos dos municípios de Tubarão e Capivari de Baixo, Santa Catarina, Brasil, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.25(11), p.2497- 2506, 2009.

BROZEK, J.L.; BOUSQUET, J.; CAGNANI, C.E.B.; BONINI, S.; CANONICA, G.W.; CASELE, T.B.; VAN WIJK, R.G.; OHTA, K.; ZUBERBIER, T.; SCHÜNEMANN, H.J.;

GLOBAL ALLERGY AND ASTHMA EUROPEAN NETWORK; GRADING OF RECOMMENDATIONS ASSESSMENT, DEVELOPMENT AND EVALUATION WORKING GROUP. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) guidelines: 2010 revision. **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.126(3), p. 466-476, 2010.

BROZOSKI, L.; SILVA, L.G.; SANTOS, A.B.R. Prevalência de alergia para diferentes alérgenos dentre os pacientes asmáticos da cidade de Indaiatuba – SP, **Journal of the Health Sciences Institute**, v.32(1), p.18-22, 2014.

BRUNEKREEF, B.; STEWART, A.W.; ANDERSON, H.R.; LAI, C.K.; STRACHAN, D.P.; PEARCE, N.; AND THE ISAAC PHASE 3 STUDY GROUP. Self Reported Truck Traffic in Street of Residence and Symptoms of Asthma and Allergic Disease: a Global Relationship in ISAAC Phase Three, **Environmental Health Perspectives**, v.117(11), p.1791-1798, 2009.

BRUNEKREEF, B.; VON MUTIUS, E.; WONG, G.K.; ODHIAMBO, J.A.; CLAYTON, T.O.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Early life exposure to farm animals and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: an ISAAC Phase Three Study, **International Journal of Epidemiology**, v.41(3), p.753-761, 2012.

BRUNEKREEF, B.; VON MUTIUS, E.; WONG, G.; ODHIAMBO, J.; GARCÍA-MARCOS, L.; FOLIAKI, S.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Exposure to cats and dogs, and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema, **Epidemiology**, v.23(5), p.742-750, 2012.

BRUSSEE, J.E.; SMIT, H.A.; VAN STRIEN, R.T.; CORVER, K.; KERKHOF, M.; WIJGA, A.H.; AALBERSE, R.C.; POSTMA, D.; GERRITSEN, J.; GROBBEE, D.E.; JONGSTE, J.C.; BRUNEKREEF, B. Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(5), p.946-952, 2005.

BURR, M.L.; BUTLAND, B.K.; KING, S.; VAUGHAN-WILLIAMS, E. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart, **Archives of Disease in Childhood**, v.64(10), p.1452–1456, 1989.

BUSH, A. Genes in their environment: how can we read the riddles?, **Jornal de**

Pediatria, Brasil, Rio de Janeiro, v.84(3), p.185-188, 2008.

BUTLAND, B. K.; ANDERSON, H. R.; VAN DONKELAAR, A.; FUERTES, E.; BRAUER, M.; BRUNEKREEF, B.; MARTIN, R. V.; THE ISSAC PHASE THREE STUDY GROUP, Ambient air pollution and the prevalence of rhinoconjunctivitis in adolescents: a worldwide ecological analysis, **Air Quality, Atmosphere & Health**, v.11, p.755-764, 2018.

CAGNANI, C.E.B.; SOLÉ, D.; DÍAZ, S.N.G.; ZERNOTTI, M.E.; SISUL, J.C.; BORGES, M.S.; GUZMÁN, M.A.; IVANCEVICH, J.C.; CEPEDA, A.; PÉREZ, N.R.; GEREDA, J.; CRUZ, A.; CROCE, V.H.; KHALTAEV, N.; BOUSQUET, J. Actualización de rinitis alérgica y su impacto en el asma (ARIA 2008). La perspectiva latinoamericana, **Revista Alergia México**, v.56(2), p.56-63, 2009.

CALAMITA, Z.; BARBOSA, M.F.C.; ALMEIDA FILHO, O.M.; CAPOBIANCO, J.G.P.; MESSIAS, L.A.S.; MORAES, G.J. Perfil de sensibilização a aeroalérgenos e espécies de ácaros mais prevalentes na cidade de Marília: dados preliminares, **Brazilian Journal of Allergy and Immunology**, v.1(6), p.335-340, 2013.

CAMARGOS, P.; PROFETA, S. Tratamento farmacológico de manutenção da asma na faixa etária pediátrica, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.25(4), p.108- 115, 2002.

CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MELO, K.C.; NASPITZ, C.K.; SOLÉ, D. Prevalência de eczema atópico e sintomas relacionados entre estudantes, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.80(1), p.60-64, 2004.

CAMELO-NUNES, I.C.; SOLÉ, D. Rinite alérgica: indicadores de qualidade de vida, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.36(1), p.124-133, 2010.

CARDOZO, C. A. Epidemiologia das doenças alérgicas e fatores de risco associados à asma em doenças alérgicas em adolescentes de Curitiba. **Tese (Doutorado)**, Universidade Federal do Paraná, 2016.

CARR, W.; SCHAEFFER, J.; DONNENFELD, E. Treating allergic conjunctivitis: A once- daily medication that provides 24-hour symptom relief, **Allergy & Rhinology**, v.7(2), p.107-114, 2016.

CARSON, C.G. Risk factors for developing atopic dermatitis, **Danish Medical Journal**, v.60(7), p.1-24, 2013.

CARVAJAL-URUEÑA, I.; GARCIA-MARCOS, L.; BUSQUETS-MONGE, R.; SUÁREZ- VARELA, M.M.; ANDOIN, N.G.; BATTLES-GARRIDO, J.; BLANCO-QUIRÓS, A.; LÓPEZ-SILVARREY, A.; GARCIA-HERNÁNDEZ, G.; GUILLÉN-GRIMAJ, F.; GONZÁLEZ-DÍAZ, C.; BELLIDO-BLASCO, J. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en los niños y adolescentes españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III España, **Archivos de Bronconeumología**, v.41(12), p.659-666, 2005.

CARVALHO, N.; FERNÁNDEZ-BENÍTEZ, M.; CASCANTE, L.; AGUINAGA, I.; GUILLÉN, F. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Results on rhinitis of first phase in Pamplona, Spain, **Allergologia et Immunopathologia**, v.28(4), p.207-212, 2000.

CASSOL, V.E.; SOLÉ, D.; MENNA BARRETO, S.S.; TECHE, S.P.; RIZZATO, T.M.; MALDONADO, M.; CENTENARO, D.F.; MORAES, E.Z.C. Prevalência de asma em adolescentes urbanos de Santa Maria, RS. Projeto ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.31(3), p.191- 196, 2005.

CASTRO, A.P.M.; SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; JACOB, C.M.A.; RIZZO, M.C.F.V.; FERNANDES, M.F.M.; VALE, S.O.R. Guia Prático para o Manejo da Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em alergologia da Associação Brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade Brasileira de Pediatria, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.29(6), p.268-282, 2006.

CASTRO, L.K.K.; CERCI NETO, A.; FERREIRA FILHO, O.F. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico em escolares de 6 e 7 anos na cidade de Londrina, PR, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.36(3), p.286-292, 2010.

CEPEDA, A.M.; DEL GIACCO, S.R.; VILLALBA, S.; TAPIAS, E.; JALLER, R.; SEGURA, A.M.; REYES, G.; POTTS, J.; GARCIA-LARSEN, V. A Traditional Diet Is Associated with a Reduced Risk of Eczema and Wheeze in Colombian Children, **Nutrients**, v.7(7), p.5098-5110, 2015.

CHATKIN, M.N.; MENEZES, A.M.B. Associação entre baixo peso ao nascer e asma: uma revisão sistemática da literatura, **Revista Panamericana de Salud Pública**, v.17(2), p.102-109, 2005.

CHONG NETO, H.J; ROSÁRIO, N.A. Recurrent Wheezing Treatment In Infancy: Are We Treating Asthma?, **Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.123(2), p.85, 2009.

CHONG NETO, H.J; ROSÁRIO, N.A. Studying specific IgE: in vivo or in vitro, **Allergologia et Immunopathologia**, v.37(1), p.31-35, 2009.

CHONG NETO, H.J; ROSÁRIO, N.A. Epidemiologia da sibilância em lactentes em Curitiba, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.32(3), p.112-113, 2009.

CHONG NETO, H.J.; ROSÁRIO, N.A. Fatores de proteção e risco para sibilância recorrente no primeiro ano de vida em Curitiba / Protection and risk factors for recurrent wheezing in the first year of life in Curitiba, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.32(5), p.189-193, 2009.

CHONG NETO, H.J.; ROSÁRIO, N.A.; SOLÉ, D.; AND THE LATIN AMERICAN ISAAC GROUP. Asthma and Rhinitis in South America: How Different They are From Other Parts of the World, **Allergy, Asthma and Immunology Research**, v.4(2), p.62-67, 2012.

CHONG NETO, H. J.; ROSÁRIO, N.A.; WESTPHAL, G. L. C.; RIEDI, C. A.; SANTOS, H. L. B. S. Allergic conjunctivitis in asthmatic children: as common as underreported, **Annals of Asthma, Allergy and Immunology**, v.105(5), p.399-400, 2010.

CINGI, C.; GEVAERT, P.; MOSGES, R.; RONDON, C.; HOX, V.; RUDENKO, M.; MULULUK, N. B.; SCADDING, G.; MANOLE, F.; HUPIN, C.; FOKKENS, W. J.; AKDIS, C.; BACHERT, C.; DEMOLY, P.; MULLOL, J.; MURARO, A.; PAPADOPOULOS, N.; PAWANKAR, R.; ROMBAUX, P.; TOSKALA, E.; KALOGJERA, L.; PROKOPAKIS, E.; HELLINGS, P. W.; BOUSQUET, J. Multi-morbidities of allergic rhinitis in adults: European Academy of Allergy and Clinical Immunology Task Force Report. **Clinical and Translational Allergy**, v.7(17), p.1-12,

2017.

COOK, D.G.; STRACHAN, D.P. Parental smoking, bronchial reactivity and peak flow variability in children, **Thorax**, v.53(4), p.295-301, 1998.

COOPER, P.J.; CHICO, M.E.; BLAND, M.; GRIFFIN, G.E.; NUTMAN, T.B. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.168(3), p.313-317, 2003.

COOPER, P.J.; CHICO, M.E.; RODRIGUES, L.C.; ORDONEZ, M.; STRACHAN, D.; GRIFFIN, G.E.; NUTMAN, T.B. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.111(5), p.995-1000, 2003.

CORREN, J. Allergic rhinitis and asthma: How important is the link? New insights into allergic rhinitis: Quality of life, associated airway diseases, and antihistamine potency, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.99(2), p.781-786, 1997.

CORTI, A.C.R.; MIYAZAKI, P.T.; MALLOZI, M.C; SOLÉ, D. Rinite alérgica e sua interferência na vida de crianças e adolescentes acompanhados em serviço de referência: avaliação do nível de satisfação com o tratamento, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.33(6), p.229-234, 2010.

COSTA, G.N.O.; DUDBRIDGE, F.; FIACCONE, R.L.; SILVA, T.M.; CONCEIÇÃO, C.A.; MAGALHÃES, W.C.S.; RODRIGUES, F.S.G.; HORIMOTO, A.R.V.R.; HORTA, M.; DEL RIO NAVARRO, B.; ROMIEU, J.S.; STRINA, M.R.; GOUVEIA, B.; BURCHARD, I.; HANCOCK, D.B.; LONDON, S.; LIMA-COSTA, M.F.; PEREIRA, A.C.; TARAZONA, E.; RODRIGUES L.C.; BARRETO, M.L. A genome-wide association study of asthma symptoms in Latin American children, **BMC Genetics**, v.16(141), p.1-11, 2015.

DAHER, S.; GALVÃO, C.; ABE, A.; COCCO, R. Diagnóstico em Doenças Alérgicas Mediadas por IgE, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.32(1), p.3-8, 2009.

DEL-RIO-NAVARRO, B.E.; LUNA-PECH, J.A.; BERBER, A.; ZEPEDA-ORTEGA, B.;

AVILA-CASTAÑÓN, L.; DEL-RIO-CHIVARDI, J.M.; BAEZA-BACAB, M.; SIENRA-MONGE, J.J. Factors Associated With Allergic Rhinitis in Children From Northern Mexico City, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.17(2), p.77-84, 2007.

DOGAN, U.; AGCA, S. Investigation of possible risk factors in the development of seasonal allergic conjunctivitis, **International Journal of Ophthalmology**, v.11(9), p.1508-1513, 2018.

DUFFY, D.L. Genetic epidemiology of asthma, **Epidemiologic Reviews**, v.19(1), p.129- 143, 1997.

EICHENFIELD, L.F.; TOM, W.L.; CHAMLIN, S.L.; FELDMAN, S.R.; HANIFIN, J.M.; SIMPSON, E.L.; BERGER, T.G.; BERGMAN, J.N.; COHEN, D.E.; COOPER, K.D.; CORDORO, K.M.; DAVIS, D.M.; KROL, A.; MARGOLIS, D.J.; PALLER, A.S.; SCHWARZENBERGER, K.; SILVERMAN, R.A.; WILLIAMS, H.C.; ELMETS, C.A.; BLOCK, J.; HARROD, C.G.; SMITH BEGOLKA, W.; SIDBURY, R. Guidelines of Care for the Management of Atopic Dermatitis, **Journal of the American Academy of Dermatology**, v.70(2), p.338-351, 2014.

EKBÄCK, M.; TEDNER, M.; DEVENNEY, I.; OLDAEUS, G.; NORMAN, G.; STRÖMBERG, L.; FÄLTH-MAGNUSSON, K. Severe Eczema in Infancy Can Predict Asthma Development. A Prospective Study to the Age of 10 Years, **Plos One**, v.9(6), p.1-6, 2014.

ELLWOOD, P.; ASHER, M.I.; BJÖRKSTÉN, B.; BURR, M.; PEARCE, N.; ROBERTSON, C.F. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data, **European Respiratory Journal**, v.17(3), p.436-443, 2001.

ESAMAI, F.; AYAYA, S.; NYANDIKO, W. Prevalence of asthma, allergic rhinitis and dermatitis in primary school children in Uasin Gishu district, Kenya, **East African Medical Journal**, v.79(10), p.514-518, 2002.

ESTEVEZ, A.R. Adaptação e validação do questionário "ATS-DLD-78-C" para diagnóstico da asma em crianças com até 13 anos, **Dissertação (Mestrado)**,

Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 1995.

ESTEVES, P.C. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal em escolares de 13 e 14 anos e adultos na cidade de Curitiba, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, 1998.**

FAGANELLO, M.M.; SOLOGUREN, M.J.J.; BARAÚNA, M.A. Avaliação de fatores de risco para o desenvolvimento de asma na infância, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.24(5), p.183-188, 2001.

FARIA, N.M.X.; FACCHINI, L.A.; FASSA, A.G.; TOMASI, E. Pesticides and respiratory symptoms among farmers, **Revista de Saúde Pública**, v.39(6), p.973-981, 2005.

FARIA, I.C.; FARIA, E.J.; TORO, A.A; RIBEIRO, J.D.; BERTUZZO, C.S.. Association of TGF- β 1, IL-4, IL-4R and ADAM33 gene polymorphism with asthma severity in children and adolescents, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.84(3), p.203-210, 2008.

FARROKHI, S.; GHEYBI, M.K.; MOVAHHED, A.; DEHDARI, R.; GOOYA, M.; KESHVARI, S.; GHOLAMPOUR, H.; MANSOURIAN, Z.; KHOSRAVI, Y.; GHAHRAMANI, F.; ZANDI, S.; ETEMADAN, R.; TAHMASEBI, R.; REAISI, A.; KESHMIRI, S.; FADAIZADEH, L.; MASJEDI, M.R. Prevalence and Risk Factors of Asthma and Allergic Diseases in Primary Schoolchildren Living in Bushehr, Iran: Phase I, III ISAAC Protocol, **Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology**, v.13(5), p.348-355, 2014.

FATTORE, G.L.; SANTOS, C.A.S.T.; BARRETO, M.L. Socioeconomic and environmental determinants of adolescent asthma in urban Latin America: an ecological analysis, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.31(11), p.2367-2378, 2015.

FERRARI, F.P. Prevalência de asma, rinite alérgica e eczema atópico em escolares de Curitiba, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, 1997.**

FERRARI, F.P.; ROSÁRIO, N.A.; RIBAS, L.F; CALLEFE, L.G. Prevalence of asthma

in schoolchildren in Curitiba–ISAAC, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.74(4), p.299-305, 1998.

FERRAZ, E.; GARCIA, C.A.; BETTIOL, H.; CALDEIRA, R.D.; CARDOSO, V.C.; ARRUDA, L.K.; BARBIERI, M.A.; VIANNA, E.O. Atopy risk factors at birth and in adulthood, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.87(4), p.336-342, 2011.

FISHBEIN, A.B.; FULEIHAN, R.L. The hygiene revisited: does exposure to infectious agents protect us from allergy?, **Current Opinion in Pediatrics**, v.24(1), p.98-102, 2012.

FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. Epidemiologia clínica: elementos essenciais, **3a ed. Porto Alegre: Artes Médicas**, 281p., 1996.

FLOHR, C.; ENGLAND, K.; RADULOVIC, S.; MCLEAN, W.H.; CAMPBELL, L.E.; BARKER, J.; PERKIN, M.; LACK, G. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age, **British Journal of Dermatology**, v.163(6), p.1333-1336, 2010.

FREITAS, M.S.; MONTEIRO, J.C.; CAMELO-NUNES, I.C.; SOLÉ, D. Prevalence of Asthma Symptoms and Associated Factors in Schoolchildren from Brazilian Amazon Islands, **Journal of Asthma**, v.49(6), p.600-605, 2012.

FRIEDMAN, N.J.; ZEIGER, R.S. The role of breast-feeding in the development of allergies and asthma, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(6), p.1238-1248, 2005.

FSADNI, C.; FSADNI, P.; FAVA, S.; MONTEFORT, S. Association of prevalence of rhinitis, atopic eczema, rhinoconjunctivitis and wheezing with mortality from infectious diseases and with antibiotic susceptibility at a country level, **Asia Pacific Allergy**, v.5(3), p.145-155, 2015.

FUTAMURA, M.; OHYA, Y.; AKASHI, M.; ADACHI, Y.; ODAJIMA, H.; AKIYAMA, K.; AKASAWA, A. Age-related Prevalence of Allergic Diseases in Tokyo Schoolchildren, **Allergology International**, v.60(4), p. 509-515, 2011.

GAFFIN, J.M.; PHIPATANAKUL, W. The role of indoor allergens in the development

of asthma, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.9(2), p.128-135, 2009.

GANOUSSE-MAZERON, S.; LACAILLE, F.; COLOMB-JUNG, V.; TALBOTEC, C.; RUEMMELE, F.; SAUVAT, F.; CHARDOT, C.; CANIONI, D.; JAN, D.; REVILLON, Y.; GOULET, O. Assessment and outcome of children with intestinal failure referred for intestinal transplantation, **Clinical Nutrition**, v.34(3), p.428-435, 2015.

GARCIA-MARCOS, L.; ROBERTSON, C.F.; ROSS ANDERSON, H.; ELLWOOD, P.; WILLIAMS, H.C.; WONG, G.W.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Does migration affect asthma, rhinoconjunctivitis and eczema prevalence? Global findings from the international study of asthma and allergies in childhood, **International Journal of Epidemiology**, v.43(6), p.1846-1854, 2014.

GARRETT, M.H.; RAYMENT, P.R.; HOOPER, M.A.; ABRAMSON, M.J.; HOOPER, B.M. Indoor airborne fungal spores, house dampness and associations with environmental factors and respiratory health in children, **Clinical and Experimental Allergy**, v.28(4), p.459-467, 1998.

GARY RKJ, WOODWARD DF, NIEVES AL, et al. Characterization of the conjunctival vasopermeability response to leukotrienes and their involvement in immediate hypersensitivity. **Invest Ophthalmol Vis Sci**, v.29, p.119-126, 1988.

GEHRING, U.; STRIKWOLD, M.; SCHRAM-BIJKERK, D.; WEINMAYR, G.; GENUNEIT, J.; NAGEL, G.; WICKENS, K.; SIEBERS, R.; CRANE, J.; DOEKES, G.; DI DOMENICANTONIO, R.; NILSSON, L.; PRIFTANJI, A.; SANDIN, A.; EL-SHARIF, N.; STRACHAN, D.; VAN HAGE, M.; VON MUTIUS, E.; BRUNEKREEF, B.; AND THE ISAAC PHASE TWO STUDY GROUP. Asthma and allergic symptoms in relation to house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II), **Clinical and Experimental Allergy**, v.38(12), p.1911-1920, 2008.

GELARDI, M.; LEO, M. E.; QUARANTA, V. N.; UANNUZZI, L.; TRIPODI, S.; QUARANTA, N.; CANONICA, G. W.; PASSALACQUA, G. Clinical characteristics associated with conjunctival inflammation in allergic conjunctivitis. **Journal of Allergy and Clinical Immunology in Practice**, v.3, p.387-391, 2015.

GERALD, L.B.; REDDEN, D.; TURNER-HENSON, A.; FEINSTEIN, R.; HEMSTREET, M.P.; HAINS, C.; BROOKS, C.M.; ERWIN, S.; BAILEY, W.C. A multi-stage asthma screening procedure for elementary schoolchildren, **Journal of Asthma**, v.39(1), p.29- 36, 2002.

GERALDINI, M. Prevalência de Sintomas de Alergia Ocular em Adolescentes de Curitiba, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba**, 2011.

GERALDINI, M.; CHONG NETO, H.J.; RIEDI, C.A.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Epidemiology of ocular allergy and co-morbidities in adolescents, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.89(4), p.354-360, 2013.

Global Asthma Network. The Global Asthma Report 2014. Auckland: **Global Asthma Network**, 2014.

Global Initiative for Asthma – GINA, Global Strategy for Asthma Management and Prevention, http://www.ginasthma.org/pdf/GINA_Report_2010.pdf, (acessado em 10/08/2016).

GODINHO, R.; LANZA, M.; GODINHO, A.; RODRIGUES, A.; ASSIZ, T.M.I. Frequência de positividade em teste cutâneo para aeroalérgenos, **Revista Brasileira de Otorrinolaringologia**, v.69(6), p.824-828, 2003.

GONÇALVES, E.S.; MEZZACAPPA-FILHO, F.; SEVERINO, S.D.; RIBEIRO, M.A.G.O.; MARSON, F.A.L.; MORCILO, A.M.; TORO, A.A.D.C.; RIBEIRO, J.D. Associação entre variáveis clínicas relacionadas à asma em escolares nascidos com muito baixo peso com e sem displasia broncopulmonar, **Revista Paulista de Pediatria**, v.34(3), p.271- 280, 2016.

GONZALEZ, C.C.M.V. Prevalência de asma, rinite e eczema atópico em escolares da cidade de Santo André, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo**, 2004.

GORDIAN, M.E.; HANEUSE, S.; WAKEFIELD, J. An investigation of the association between traffic exposure and the diagnosis of asthma in children, **Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology**, v.16(1), p.49-55, 2006.

GOULART, D.A.; TACLA, M.A.; MARBACK, P.M.F.; SOLÉ, D.; PARANHOS JUNIOR, A.; PEREZ, H.B.; FREITAS, D.; SATO, E.H. Artificial neural networks applied to study allergic conjunctivitis screening questionnaire, **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.69(5), p.707-713, 2006.

GRADMAN, J.; WOLTHERS, O.D. Allergic conjunctivitis in children with asthma, rhinitis and eczema in a secondary outpatient clinic, **Journal Pediatric Allergy and Immunology**, v.17(7), p.524-526, 2006.

GRAFFIN, J.M.; PHIPATANAKUL, W. The role of indoor allergens in the development of asthma, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.9(2), p.128-135, 2009.

GRANET, D. Allergic rhinoconjunctivitis and differential diagnosis of the red eye, **Allergy and Asthma Proceedings**, v.29(6), p.565-574, 2008.

GUSTAFSSON, D.; SJÖBERG, O.; FOUCARD, T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis – a prospective follow-up to 7 years of age, **Allergy**, v.55(3), p.240-245, 2000.

HABY, M.M.; PEAT, J.K.; MARKS, G.B.; WOOLCOCK, A.J.; LEEDER, S.R. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors, **Thorax**, v.56(8), p.589-595, 2001.

HALKEN, S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.15(16), p.9-32, 2004.

HANSEN, T.E.; EVJENTH, B.; HOLT, J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985-2008, **Acta Paediatrica**, v.102(1), p.47-52, 2013.

HELLINGS, P.W.; FOKKENS, W.J. Allergic rhinitis and its impact on otorhinolaryngology, **Allergy**, v.61(6), p.653-664, 2006.

HENDERSON, J.; NORTH, K.; GRIFFITHS, M.; HARVEY, I.; GOLDING, J. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study, **British Medical Journal**, v.318(7192), p.1173-1176, 1999.

HERRANT, M.; LOUCOUBAR, C.; BOUFGHED, S.; BASSÈNE, H.; SARR, F.D.; BARIL, L.; MERCEREAU-PUIJALON, O.; MÉCHERI, S.; SAKUNTABHAI, A.; PAUL, R. Risk factors associated with asthma, atopic dermatitis and rhinoconjunctivitis in a rural Senegalese cohort, *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, v.11(24), p.1-11, 2015.

HESELMAR, B.; ABERG, B.; ERIKSSON, B.; ABERG, N. Allergic rhinoconjunctivitis, eczema, and sensitization in two areas with differing climates, *Pediatric Allergy and Immunology*, v.12, p.208-215, 2001.

HOLGATE, S.; LACK, G. Improving the management of atopic disease. *Archives of Disease in Childhood*, v.90(8), p.826-831, 2005.

HONG, S.J.; LEE, M.S.; SOHN, M.H.; SHIM, J.Y.; HAN, Y.S.; PARK, K.S.; AHN, Y.M.; SON, B.K.; LEE, H.B.; AND THE KOREAN ISAAC STUDY GROUP. Self-reported prevalence and risk factors of asthma among Korean adolescents: 5-year follow-up study, 1995-2000, *Clinical and Experimental Allergy*, v.34(10), p.1556-1562, 2004.

HORNER, C.C.; STRUNK, R.C. Age-related changes in the asthmatic phenotype in children, *Current Opinion in Pediatrics*, v.19(3), p.295-299, 2007.

HOSEIN, H.R.; COREY, P.; ROBERTSON, J.M.D. The Effect of Domestic Factors on Respiratory Symptoms and FEV1, *International Journal of Epidemiology*, v.18(2), p.390-396, 1989.

<http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?codmun=410690> - acessado em 9 de outubro de 2016.

[http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=410690&search=paran a|curitiba](http://cidades.ibge.gov.br/xtras/perfil.php?lang=&codmun=410690&search=paran%20curitiba) - acessado em 10 de julho de 2016.

<http://www.saude.curitiba.pr.gov.br> - acessado em 12 de julho de 2016.

<http://www2.datasus.gov.br/DATASUS/index.php> - acessado em 12 de julho de 2016).

IBIAPINA, C.C.; SARINHO, E.S.C.; CAMARGOS, P.A.M.; ANDRADE, C.R.; CRUZ

FILHO, A.A.S. Allergic rhinitis: epidemiological aspects, diagnosis and treatment, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.34(4), p.230-240, 2008.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood – ISAAC Phase Two Manual. Auckland (Nova Zelândia) / Münster (Alemanha), <http://isaac.auckland.ac.nz/Phasetwo/Phs2Frame.html>, 47p., 1992.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. ISAAC - The international study of asthma and allergies in childhood: background and methods, **European Respiratory Journal**, v.9, p.410, 1996.

International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC, **The Lancet**, v.351, p.1225-1232, 1998.

IRANI AA. Ocular mast cells and mediators. In Bielory L. **Ocular allergy, immunology and allergy clinics of north America**. WB Saunders: Philadelphia, 1997.

ISAACSON P, WRIGHT DH. Extranodal malignant lymphoma arising from mucosa associated lymphoid tissue. **Cancer**, v.53, p.2515-2524, 1984.

JEFFERY, M.D. Bronchial Asthma: In: Baum GL, Crapo ID, Celli BR, Karlinisky, JB, **Textbook of Pulmonary Diseases, 6th ed**. Philadelphia: Lippincott-Raven, p.791- 805, 1998.

JENSEN-JAROLIM, E. Gender effects in allergology – Secondary publications and update. **World Allergy Organization Journal**, v.10(47), p.1-3, 2018.

KELLER, T.; HOHMANN, C.; STANDI, M.; WIJGA, A. H.; GEHRING, U.; MELEN, E.; ALMQVIST, C.; LAU, S.; ELLER, E.; WAHN, U.; CHRISTIANSEN, E. S.; VON BERG, A.; HEINRICH, J.; LEHMANN, I.; MAIER, D.; POSTMA, D. S.; ANTO, J. M.; BOUSQUET, J.; KEIL, T.; ROLL, S. The sex-shift in single disease and multimorbid asthma and rhinitis during puberty – a study by MeDALL, **Allergy**, v.73, p.602-614, 2018.

KEMP, T.; PEARCE, N.; FITZHARRIS, P.; CRANE, J.; FERGUSSON, D.; GEORGE,

I.S.; WICKENS, K.; BEASLEV, R. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy?, **Epidemiology**, v.8(6), p.678-680, 1997.

KIM, H.; LEVIN, L.; LEMASTERS, G.K.; VILLAREAL, M.; EVANS, S.; LOCKEY, J.E.; KHURANA HERSHEY, G.K.; BERNSTEIN, D.I. Validating childhood symptoms with physician-diagnosed allergic rhinitis, **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v.108(4), p.228-231, 2012.

KIM, H.B.; ZHOU, H.; KIM, J.H.; HABRE, R.; BASTAIN, T.M.; GILLILAND, F.D. Lifetime prevalence of childhood eczema and the effect of indoor environmental factors: Analysis in Hispanic and non-Hispanic white children, **Allergy and Asthma Proceedings**, v.37(1), p.64-71, 2016.

KIM, H.H.; KIM, C.S.; LIM, Y.W.; SUH, M.A.; SHIN, D.C. Indoor and Outdoor Air Quality and Its Relation to Allergic Diseases among Children: A Case Study at a Primary School in Korea, **Asian Journal of Atmospheric Environment**, v.4(3), p.157-165, 2010.

KIM, Y.K.; BAEK, D.; KOH, Y.I.; CHO, S.H.; CHOI, I.S.; MIN, K.U.; KIM, Y.Y. Outdoor air pollutants derived from industrial process may be causally related to the development of asthma in children, **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v.86(4), p.456-460, 2001.

KIRILLOS, A.; BRIGLIA, C.; WANDALSEN, G.F.; SOLÉ, D. Vídeo questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) e o diagnóstico de asma em crianças e adolescentes, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.30(5), p.204-208, 2007.

KOPER, I.; HUFNAGI, K.; EHMANN, R. Gender aspects and influence of hormones on bronchial asthma – Secondary publication and update, **World Allergy Organization Journal**, v.10(46), p.1-7, 2017.

KORPPI, M.; HYVÄRINEN, M.; KOTANIEMI-SYRJÄNEN, A.; PIIPPO-SAVOLAINEN, E.; REIJONEN, T. Early exposure and sensitization to cat and dog: different effects on asthma risk after wheezing in infancy, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.19(8), p.696-701, 2008.

KRAMER, M.S.; MATUSH, L.; VANILOVICH, I.; PLATT, R.; BOGDANOVICH, N.; SEVKOVSKAYA, Z.; DZIKOVICH, I.; SHISHKO, G.; MAZER, B. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomized trial, **British Medical Journal**, v.335, p.815-818, 2007.

KUBO, A.V.; NASCIMENTO, E.N. Educação em saúde sobre asma brônquica na atenção primária, **ABCS Health Sciences**, v.38(2), p.68-74, 2013.

KÜÇÜKÖDÜK, S.; AYDIN, M.; CETINKAYA, F.; DINÇ, H.; GÜRSES, N.; SARAÇLAR, Y. The prevalence of asthma and other allergic diseases in a province of Turkey, **The Turkish Journal of Pediatrics**, v.38(2), p.149-153, 1996.

KUMAH, D.B.; LARTEY, S.Y.; YEMANYI, F.; BOATENG, E.G.; AWUAH, E. Prevalence of allergic conjunctivitis among basic school children in the Kumasi Metropolis (Ghana): a community-based cross-sectional study, **BMC Ophthalmology**, v.15(69), p.1-5, 2015.

KUMAR, R.K. Understanding airway wall remodeling in asthma: a basis for improvements in therapy, **Pharmacology and Therapeutics**, v.91(2), p.93-104, 2001.

KURIAKOSE, J.S.; MILLER, R.L. Environmental epigenetics and allergic diseases: recent advances, **Clinical and Experimental Allergy**, v.40(11), p.1602-1610, 2010.

KURZ, T.; OBER, C. The role of environmental tobacco smoke in genetic susceptibility to asthma, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.4(5), p.335-339, 2004.

KURUKULAARATCHY, R. J.; KARMAUS, W.; ARSHAD, S. H. Gender and Atopy influences on the natural history of rhinitis, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.12(1), p.7-12, 2012.

KUSCHNIR, F.C. *et al.* Asma em escolares de 13 e 14 anos do Município de Nova Iguaçu, Rio de Janeiro, Brasil: estimativas de prevalência, gravidade e diferenças de sexo, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.23(4), p.919-926, 2007.

LAI, C.K.; BEASLEY, R.; CRANE, J.; FOLIAKI, S.; SHAH, J.; WEILAND, S.; AND THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA AND ALLERGIES IN CHILDHOOD PHASE THREE SATUDY GROUP. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: phase three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Thorax**, v.64(6), p.476-483, 2009.

LAU, S.; ILLI, S.; SOMMERFELD, C.; NIGGEMANN, B.; BERGMANN, R.; VON MUTIUS, E.; WAHN, U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study, **The Lancet**, v.356(9239), p.1392-1397, 2000.

LEE, S.I. Prevalence of Childhood Asthma in Korea: International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **Allergy, Asthma & Immunology Research**, v.2(2), p.61-64, 2010.

LEONARDI, A.; CASTEGNARO, A.; VALERIO, A. L. G.; LAZZARINI, D. Epidemiology of allergic conjunctivitis: clinical appearance and treatment patterns in a population-based study, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.15, p.482-488, 2015.

LESER, W.; BARBOSA, V.; BARUZZI, R.G.; RIBEIRO, M.B.D.; FRANCO, L.J. Elementos de Epidemiologia Geral. Rio de Janeiro, **Editora Atheneu**, 190p., 1988.

LIMA, W.L.; LIMA, E.V.N.C.L.; COSTA, M.R.S.R.; SANTOS, A.M.; SILVA, A.A.M.; COSTA, E.S. ASMA e fatores associados em adolescentes de 13 e 14 anos em São Luís, Maranhão, Brasil, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.28(6), p.1046-1056, 2012.

LITONJUA, A.A.; CAREY, V.J.; BURGE, H.A.; WEISS, S.T.; GOLD, D.R. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father?, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.158(1), p.176-181, 1998.

LITONJUA, A.A. Dietary Factors and the Development of Asthma, **Immunology and Allergy Clinics of North America**, v.28(3), p.603-629, 2008.

LIU, A.H.; MURPHY, J.R. Hygiene hypothesis: fact or fiction?, **The Journal of**

Allergy and Clinical Immunology, v.111(3), p.471-478, 2003.

LUNA, M.F.G.; ALMEIDA, P.C.; SILVA, M.G.C. Prevalência de asma em adolescentes na cidade de Fortaleza, CE, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.35(11), p.1060-1067, 2009.

LUNA, M.F.G.; ALMEIDA, P.C.; SILVA, M.G.C. Prevalência e associação de asma e rinite em adolescentes de 13 e 14 anos de Fortaleza, Ceará, Brasil, **Cadernos de Saúde Pública, Brasil**, Rio de Janeiro, v.27(1), p.103-112, 2011.

LUNA, M.F.G.; LUNA, J.R.G.; FISHER, G.B.; ALMEIDA, P.C.; CHIESA, D.; SILVA, M.G.C. Factors associated with asthma in adolescents in the city of Fortaleza, Brazil, **Journal of Asthma**, v.52(5), p.485-491, 2015.

LY, N.P.; SOTO-QUIRÓS, M.E.; ÁVILA, L.; HUNNINGHAKE, G.M.; RABY, B.A.; LASKEY, D.; SYLVIA, J.S.; CELEDÓN, J.C. Paternal Asthma, Mold Exposure, and Increased Airway Responsiveness Among Children With Asthma in Costa Rica, **Chest Journal**, v.133(1), p.107-114, 2008.

MAGNAN, A.; MEUNIER, J.P.; SAUGNAC, C.; GASTEAU, J.; NEUKIRCH, F. Frequency and impact of allergic rhinitis in asthma patients in everyday general medical practice: a French observational cross-sectional study, **Allergy**, v.63(3), p.292-298, 2008.

MAJMUDAR, P.A. Allergic Conjunctivitis. Disponível em: <http://emedicine.medscape.com/article/1191467-overview>. Acesso em: 13 nov 2018.

MALLOL, J.; SOLÉ, D.; ASHER, I.; CLAYTON, T.; STEIN, R.; SOTO-QUIROZ, M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Pediatric Pulmonology**, v.30(6), p.439-444, 2000.

MANDHANE, P.J.; GREENE, J.M.; COWAN, J.O.; TAYLOR, D.R.; SEARS, M.R. Sex differences in factors associated with childhood – and adolescent-onset wheeze, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.172(1), p.45-54, 2005.

MARBACK, P.M.F.; FREITAS, D.; PARANHOS JUNIOR, A.; BELFORT JUNIOR, R. Aspectos clínicos e epidemiológicos da conjuntivite alérgica em serviço de referência, **Arquivos Brasileiros de Oftalmologia**, v.70(2), p.312-316, 2007.

MARSH, D.G.; NEELY, J.D.; BREAZEALE, D.R.; GHOSH, B.; FREIDHOFF, L.R.; EHRLICH-KAUTZKY, E.; SCHOU, C.; KRISHNASWAMY, G.; BEATY, T.H. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations, **Science**, v.264(5162), p.1152-1156, 1994.

MASCARENHAS, J.M.O.; SILVA, R.C.R.; ASSIS, A.M.O.; PINTO, E.J.; CONCEIÇÃO, J.S.; BARRETO, M.L. Sintomas de asma e fatores associados em adolescentes de Salvador, Bahia, **Revista Brasileira de Epidemiologia**, v.19(1), p.181-193, 2016.

MASSUDA, S.; FUJISAWA, T.; KATSUMATA, H.; ATSUTA, J.; IGUCHI, K. High prevalence and young onset of allergic rhinitis in children with bronchial asthma, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.19(6), p.517-522, 2008.

MCCONELL, R.; BERHANE, K.; GILLILAND, F.; LONDON, S.J.; ISLAM, T.; GAUDERMAN, W.J.; AVOL, E.; MARGOLIS, H.G.; PETERS, J.M. Asthma in exercising children exposed to ozone: a cohort study, **The Lancet**, v.359(9304), p.386-391, 2002.

MCKEEVER, T.M.; LEWIS, S.A.; SMITH, C.; HUBBARD, R. The importance of prenatal exposures on the development of allergic disease: a birth cohort study using the West Midlands General Practice Database, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.166(6), p.827-832, 2002.

MCNEILL, G.; TAGIYEVA, N.; AUCOTT, L.; RUSSELL, G.; HELMS, P.J. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective, **Paediatric Perinatal Epidemiology**, v.23(6), p.506-512, 2009.

MEDEIROS, M.; ALMEIDA, M.C.; FIGUEIREDO, J.P.; ATTA, A.M.; MENDES, C.M.; ARAÚJO, M.I.; TAKETOMI, E.A.; TERRA, S.A.; SILVA, D.A.; CARVALHO, E.M. Low frequency of positive skin tests in asthmatic patients infected with *Schistosoma mansoni* exposed to high levels of mite allergens, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.15(2), p.142-147, 2004.

MENEZES, A.M.; HALLAL, P.C.; MATIJASEVICH, A.M.; BARROS, A.J.D.; HORTA, B.L.; ARAÚJO, C.L.P.; GIGANTE, D.P.; SANTOS, I.S.; MINTEN, G.; DOMINGUES, M.R.; DUMITH, S.C.; BARROS, F.C. Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil, **Clinical and Experimental Allergy**, v.41(2), p.218-223, 2011.

MERCER, M.J.; JOUBERT, G.; EHRLICH, R.I.; NELSON, H.; POYSER, M.A.; PUTERMAN, A.; WEINBERG, E.G. Socioeconomic status and prevalence of allergic rhinitis and atopic eczema symptoms in young adolescents, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.15(3), p.234-241, 2004.

MEYERS, D.A.; POSTMA, D.S.; STINE, O.C.; KOPPELMAN, G.H.; AMPLEFORD, E.J.; JONGEPIER, H.; HOWARD, T.D.; BLEECKER, E.R. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: Interactions with passive smoke exposure, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(6), p.1169-1175, 2005.

MITCHELL, E.A.; STEWART, A.W. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **European Journal of Epidemiology**, v.17(7), p.667-673, 2001.

MOSHAMMER, H.; HOEK, G.; LUTTMANN-GIBSON, H.; NEUBERGER, M.A.; ANTOVA, T.; GEHRING, U.; HRUBA, F.; PATTENDEN, S.; RUDNAI, P.; SLACHTOVA, H.; ZLOTKOWSKA, R.; FLETCHER, T. Parental smoking and lung function in children: an International Study, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.173(11), p.1255-1263, 2006.

NADER, E.A.; LAMBE, C.; TALBOTEC, C.; PIGNEUR, B.; LACAILLE, F.; GARNIER-LENGLINÉ, H.; PETIT, L.M.; POISSON, C.; ROCHA, A.; CORRIOL, O.; AIGRAIN, Y.; CHARDOT, C.; RUEMMELE, F.M.; COLOMB-JUNG, V.; GOULET, O. Outcome of home parenteral nutrition in 251 children over a 14-y period: report of a single center, **American Journal of Clinical Nutrition**, v.103(5), p.1327-1336, 2016.

NAFSTAD, P.; SAMUELSEN, S.O.; IRGENS, L.M.; BJERKEDAL, T. Pregnancy complications and the risk of asthma among Norwegians born between 1967 and

1993, **European Journal of Epidemiology**, v.18(8), p.755-761, 2003.

NAGEL, G.; BÜCHELE, G.; WEINMAYR, G.; BJÖRKSTÉN, B.; CHEN, Y.Z.; WANG, H.; NYSTAD, W.; SARAÇLAR, Y.; BRÅBÄCK, L.; BATLLES-GARRIDO, J.; GARCIA-HERNANDEZ, G.; WEILAND, S.K.; AND THE ISAAC PHASE II STUDY GROUP. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II, **European Respiratory Journal**, v.33(5), p.993-1002, 2009.

NAGEL, G.; WEINMAYR, G.; KLEINER, A.; GARCIA-MARCOS, L.; STRACHAN, D.P.; AND THE ISAAC PHASE TWO STUDY GROUP. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISSAC) Phase Two, **Thorax**, v.65(6), p.516-522, 2010.

NASCIMENTO, HF. *et al.* Custo da asma grave para a sociedade, para as famílias e impacto de um programa de controle em Salvador-Bahia, **Revista Bahia Análises & Dados**, v.16(2), p.333-343, 2006.

NEWCHECK, P.W.; HALFON, N. Prevalence, impact and trends in childhood disability due to asthma, **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v.154(3), p.287-293, 2000.

NILSSON, L.; KJELLMAN, N.I.; BJÖRKSTÉN, B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease, **Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine**, v.152(8), p.734-738, 1998.

NNORUKA, E.N. Current epidemiology of atopic dermatitis in south-eastern Nigeria, **International Journal of Dermatology**, v.43(10), p.739-744, 2004.

NORBÄCK, D.; LAMPA, E.; ENGVALL, K. Asthma, Allergy and Eczema among Adults in Multifamily Houses in Stockholm (3-HE Study) – Associations with Building Characteristics, Home Environment and Energy Use for Heating, **Plos One**, v.9(12), 2014.

NOUSIOS, G.T.; FLOROS, J. Childhood asthma: causes, risks, and protective factors; a role of innate immunity, **Swiss Medical Weekly**, v.144, p.1-14, 2014.

NYAN, O.A., WALRAVEN, G.E.L.; BANYA, W.A.S.; MILLIGAN, P.; VAN DER

SANDE, M.; CEESAY, S.M.; DEL PRETE, G.; MCADAM, K.P.W.J. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities, **Clinical and Experimental Allergy**, v.31(111), p.1672–1678, 2001.

ODDY, W.H.; HOLT, P.G.; SLY, P.D.; READ, A.W.; LANDAU, L.I.; STANLEY, F.J.; KENDALL, G.E.; BURTON, P.R. Association between breast feeding and asthma in 6 year old children: findings of a prospective birth cohort study, **British Medical Journal**, v.319(7213), p.815-819, 1999.

OKADA, Y.; KUMAGAI, H.; MORIKAWA, Y.; AKASAWA, A. Epidemiology of pediatric allergic diseases in the Ogasawara Islands, **Allergology International**, v.65(1), p.37-43, 2016.

OLIVEIRA, M.A.; FAREIN, S.M.; BRUNO, V.F.; BITTENCOURT, A.R.; FERNANDES, A.L.G. Evaluation of an educational programme for socially deprived asthma patients, **European Respiratory Journal**, v.14(4), p.908-914, 1999.

ONO, S.J.; ABELSON, M.B. Allergic conjunctivitis: update on pathophysiology and prospects for future treatment, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(1), p.118-122, 2005.

PALMER, R.M.; KAUFMAN, H.E. Tear film, pharmacology of eye drops and toxicity, **Current Opinion in Ophthalmology**, v.6(4), p.11-16, 1995.

PANICO, L.; STUART, B.; BARTLEY, M.; KELLY, Y. Asthma Trajectories in Early Childhood: Identifying Modifiable Factors, **Plos One**, v.9(11), p.1-11, 2014.

PAPADOPOULOU, A.; PANAGIOTAKOS, D.B.; HATZIAGOROU, E.; ANTONOGEORGOS, G.; MATZIOU, V.N.; TSANAKAS, J.N.; GRATZIOU, C.; TSABOURI, S.; PRIFTIS, K.N. Antioxidant foods consumption and childhood asthma and other allergic diseases: The Greek cohorts of the ISAAC II survey, **Allergologia et Immunopathologia**, v.43(4), p.353-360, 2015.

PARK, Y.M.; LEE, S.Y.; KIM, W.K.; HAN, M.Y.; KIM, J.; CHAE, Y.; HAHM, M.I.; LEE, K.J.; KWON, H.J.; PARK, K.S.; PARK, J.S.; AHN, K. Risk factors of atopic dermatitis in Korean schoolchildren: 2010 international study of asthma and allergies in childhood, **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v.34(1), p.65-72,

2016.

PASTORINO, A.C. Estudo da prevalência de asma e doenças alérgicas, da sensibilização a aeroalérgenos e da exposição aos fatores de risco em escolares de 13 - 14 anos na região oeste da cidade de São Paulo, **Tese (Doutorado), Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo**, 2005.

PASTORINO, A.C.; RIMAZZA, R.D.; LEONE, C.; CASTRO, A.P.; SOLÉ, D.; JACOB, C.M. Risk factors for asthma in adolescents in large urban region of Brazil, **Journal of Asthma**, v.43(9), p.695-700, 2006.

PASTORINO, A.C.; KUSCHNIR, F.C.; ARRUDA, L.K.; CASAGRANDE, R.R.; SOUZA, R.G.; DIAS, G.A.; SILVEIRA, H.H.; CUNHA, A.J.; JACOB, C.M.; SOLÉ, D. Sensitisation to aeroallergens in Brazilian adolescents living at the periphery of large subtropical urban centres, **Allergologia et Immunopathologia**, v.36(1), p.9-16, 2008.

PAUNIO, M.; HEINONEN, O.P.; VIRTANEN, M.; LEINIKKI, P.; PATJA, A.; PELTOLA, H. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study, **The Journal of the American Medical Association**, v.283(3), p343-346, 2000.

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

PEARCE, N.; AÏT-KHALED, N.; BEASLEY, R.; MALLOL, J.; KEIL, U.; MITCHELL, E.; ROBERTSON, C.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Thorax**, v.62(9), p.758-766, 2007.

PEREIRA, W.R. Fatores de risco associados à infecção pelo *Schistosoma mansoni*, **Dissertação (Mestrado), Fundação Oswaldo Cruz, Belo Horizonte**, 2006.

PERKIN, M. R.; BADER, T.; RUDNICKA, A. R.; STRACHAN, D. P.; OWEN, C. G. Inter-relationship between rhinitis and conjunctivitis in allergic rhinoconjunctivitis and associated risk factors in rural UK children. **PLoS ONE**, v.10(11), p.1-12, 2015.

PINART, M.; KELLER, K.; REICH, A.; FROHLICH, M.; CABLESES, B.; HOHMANN, C.; POSTMA, D. S.; BOUSQUET, J.; ANTO, J. M.; KEIL, T. Sex-related allergic rhinitis prevalence switch from childhood to adulthood: a systematic review and meta-analysis. **International Archives of Allergy and Immunology**, v.177, p.224-235, 2017.

PINTO, L.A.; STEIN, R.T.; KABESCH, M. Impact of genetic in childhood asthma, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.84(4), p.68-75, 2008.

PITT, A.D.; SMITH, A.F.; LINDSELL, L.; VOON, L.W.; ROSE, P.W.; BRON, A.J. Economic and quality-of-life impact of seasonal allergic conjunctivitis in Oxfordshire, **Ophthalmic Epidemiology**, v.11(1), p.17-33, 2004.

PRICE, D.; ZHANG, Q.; KOCEVAR, V.S.; YIN, D.D.; THOMAS, M. Effect of a concomitant diagnosis of allergic rhinitis on asthma-related health care use by adults, **Clinical and Experimental Allergy**, v.35, p.282-287, 2005.

RIEDI, C.A. PREVALÊNCIA DE ASMA EM ESCOLARES DE 13-14 ANOS ISAAC FASE III, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba**, 2001.

RIEDI, C.A.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Time trends in prevalence of atopic diseases in Curitiba, Brazil, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v. 15, p.183-188, 2005.

RIEDI, C.A.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Prevalence of allergic conjunctivitis: a missed opportunity?, **Allergy**, v.65(1), p.131-132, 2010.

ROMAGNINI, S. The role of lymphocytes in allergic disease, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.105(3), p.399-408, 2000.

RÖNMARK, E.P.; EKERLJUNG, L.; MINCHEVA, R.; SJÖLANDER, S.; HAGSTAD, S.; WENNERGREN, G.; RÖNMARK, E.; LÖTVALL, J.; LUNDBÄCK, B. Different risk factor patterns for adult asthma, rhinitis and eczema: results from West Sweden Asthma Study, **Clinical and Translational Allergy**, v.6(28), 2016.

ROSA, F.C.; MENEGHEL, K.; SILVA, G.S.; SILVA, R.M. Prevalência de asma

brônquica associada à rinite e dermatite atópica em pré-escolares do município de Tubarão – SC, **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v.40(1), p.45-51, 2011.

ROSÁRIO FILHO, NA. *et al.* Ácaros na poeira domiciliar em Curitiba, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.15(5), 1992.

ROSÁRIO FILHO, N.A. Sensibilização atópica a aeroalérgenos em crianças asmáticas em Curitiba, **Jornal Paranaense de Pediatria**, v.3(4), p.80-82, 2002.

ROSÁRIO FILHO, N.A. Asma grave: fatores de risco e desencadeantes, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.29(3), p.110-112, 2006.

ROSÁRIO FILHO, N.A.; JACOB, C.M.; SOLÉ, D.; CONDINO-NETO, A.; ARRUDA, L.K.; COSTA-CARVALHO, B.; COCCO, R.R.; CAMELO-NUNES, I.C.; CHONG-NETO, H.J.; WANDALSEN, G.F.; CASTRO, A.P.; YANG, A.C.; PASTORINO, A.C.; SARINHO, E.S. Pediatric allergy and immunology in Brazil, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.24(4), p.402-409, 2013.

ROSARIO, N.A.; BIELORY, L. Epidemiology of allergic conjunctivitis. **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.11, p.471-476, 2011.

SÁ, L.C.; BECHARA, S.J. Conjuntivite alérgica. In: GRUMACH AS. **Alergia e imunologia, 1a edição**. Atheneu, São Paulo, 2001.

SARINHO, E.C.; MARIANO, J.; SARINHO, S.W.; MEDEIRO, D.; RIZZO, J.A.; ALMERINDA, R.S.; SOLÉ, D. Sensitisation to aeroallergens among asthmatic and non-asthmatic adolescents living in poor region on the Northeast of Brazil, **Allergologia et Immunopathologia**, v.37(5), p.239-243, 2009.

SAULYTE, J.; REGUEIRA, C.; MONTES-MARTÍNEZ, A.; KHUDYAKOV, P.; TAKKOUCHE, B. Active or Passive Exposure to Tobacco Smoking and Allergic Rhinitis, Allergic Dermatitis, and Food Allergy in Adults and Children: A Systematic Review and Meta-Analysis, **Plos Medicine**, v.11(3), p.1-30, 2014.

SAUNES, M.; ØIEN, T.; DOTTERUD, C.K.; ROMUNDSTAD, P.R.; STORRØ, O.; HOLMEN, T.L.; JOHNSEN, R. Early eczema and the risk of childhood asthma: a prospective, population-based study, **BMC Pediatrics**, v.12(168), p.1-8, 2012.

SCHNEIDER, A.P.; STEIN, R.T.; FRITSCHER, C.C. O papel do aleitamento materno, da dieta e do estado nutricional no desenvolvimento de asma e atopia, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.33(4), p.454-462, 2007.

SERPA, F.S.; ZANDONADE, E., REIS, J.L.; BORJA, T.N.; MOYSES, T.; CAMPINHOS, F.L.; BRAGA NETO, F.; CHIABAI, J. Prevalência de asma, rinite e eczema atópico em escolares do município de Vitória, Espírito Santo, Brasil, **Revista Brasileira de Pesquisa em Saúde**, v.16(3), p.107-114, 2014.

SHAW, R.A.; CRANE, J.; PEARCE, N.; BURGESS, C.D.; BREMNER, P.; WOODMAN, K.; BEASLEY, R. Comparison of a video questionnaire with the IUATLD written questionnaire for measuring asthma prevalence, **Clinical and Experimental Allergy**, v.22(5), p.561-568, 1992.

SHIRINDE, J.; WICHMANN, J.; VOYI, K. Allergic rhinitis, rhinoconjunctivitis and hayfever symptoms among children are associated with frequency of truck traffic near residences: a cross sectional study, **Environmental Health**, 14:84, p.1-11, 2015.

SILVA JÚNIOR, A.F. Prevalência de asma e rinoconjuntivite por meio da aplicação do questionário SNOT – 22 e ISAAC em adolescentes de 13 a 14 anos, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de Santa Catarina (UFSC), Florianópolis**, 2014.

SILVA, M.T.N.; ANDRADE, J.; TAVARES-NETO, J. Asma e ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos de um bairro de periferia, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.79(3), p.227-232, 2003.

SILVA, R.C.R.; ASSIS, A.M.; CRUZ, A.A.; FIACCONE, R.L.; DINNOCENZO, S.; BARRETO, M.L.; SILVA, L.A.; RODRIGUES, L.C.; ALCANTARA-NEVES, N.M. Dietary Patterns and Wheezing in the Midst of Nutritional Transition: A Study in Brazil, **Pediatric Allergy, Immunology, and Pulmonology**, v.26(1), p.18-24, 2013.

SIMONI, M.; LOMBARDI, E.; BERTI, G.; RUSCONI, F.; LA GRUTTA, S.; PIFFER, S.; PETRONIO, M.G.; GALASSI, C.; FORASTIERE, F.; VIEGI, G. Mould/dampness exposure at home is associated with respiratory disorders in Italian children and adolescents: the SIDRIA-2 Study, **Occupational and Environmental Medicine**,

v.62(9), p.616-622, 2005.

SINGH, K., BIELORY, L. Ocular allergy: a national epidemiologic study, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.119, p.154, 2007.

SINGH, K., BIELORY, L. Epidemiology of ocular allergy symptoms in United States adults (1988–1994), **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, v.98(1), p.22, 2007.

SINGH, K., BIELORY, L. Epidemiology of ocular allergy symptoms in regional parts of the United States in the adult population (1988–1994), **Annals of Allergy, Asthma and Immunology**, 2007.

SINGH, K., BIELORY, L., KAVOSH, E. Allergens associated with ocular and nasal symptoms: an epidemiologic study, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.119(1), p.223, 2007.

SINGH, K.; AXELROD, S.; BIELORY, L. The epidemiology of ocular and nasal allergy in the United States, 1988-1994, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.126(4), p.778-783, 2010.

SLY, P.D. The early origins of asthma: who is really at risk?, **Current Opinion in Allergy and Clinical Immunology**, v.11(1), p.24-28, 2011.

SOLÉ, D.; NASPITZ, C.K. Epidemiologia da asma: Estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.21(2), p.38-45, 1998.

SOLÉ, D.; VANNA, A.T.; YAMADA, E.; RIZZO, M.C.; NASPITZ, C.K. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.8(6), p.376-382, 1998.

SOLÉ, D.; YAMADA, E.; VANNA, A.T.; WERNECK, G.; FREITAS, L.S.; SOLOGUREN, M.J.; BRITO, M.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; STEIN, R.T.; MALLOL, J. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren, **Journal of**

Investigational Allergology and Clinical Immunology, v.11(2), p.123-128, 2001.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MELO, K.C.; NASPITZ, C.K. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children?, **Pediatric Allergy and Immunology**, v.16(2), p.121-125, 2005.

SOLÉ, D.; WANDALSEN, G.F.; CAMELO-NUNES, I.C.; NASPITZ, C.K.; AND THE ISAAC – GRUPO BRASILEIRO. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3, **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.82(5), p.341-346, 2006.

SOLÉ, D.; MELO, C.K.; CAMELO-NUNES, I.C.; FREITAS, L.S.; BRITTO, M.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; JONES, M.; FISCHER, G.B.; NASPITZ, C.K. Changes in the Prevalence of Asthma and Allergic Diseases among Brazilian Schoolchildren (13-14 years old): Comparison between ISAAC Phases One and Three, **Journal of Tropical Pediatrics**, v.53(1), p.13-21, 2007.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; PASTORINO, A.C.; JACOB, C.M.; GONZALEZ, C.; WANDALSEN, N.F.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; FISCHER, G.B.; NASPITZ, C.K. Prevalence of Symptoms of Asthma, Rhinitis, and Atopic Eczema in Brazilian Adolescents Related to Exposure to Gaseous Air Pollutants and Socioeconomic Status, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.17(1), p.6-13, 2007.

SOLÉ, D., CASSOL, V.E.; SILVA, A.R.; TECHE, S.P.; RIZZATO, T.M.; BANDIM, L.C.; SARINHO, E.S.; CAMELO-NUNES, I.C. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among adolescents living in urban and rural areas in different regions of Brazil, **Allergologia et Immunopathologia**, v.35(6), p.248-253, 2007.

SOLÉ, D.; WANDALSEN, G.F.; CAMELO-NUNES, I.C.; NASPITZ, C.K. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) – Fase 3. 2008, **Archivos de Pediatría del Uruguay**, v.79(2), p.168-174, 2008.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; ROSÁRIO FILHO, N.A.;

SARINHO, E.C.; AND THE BRAZILIAN ISAAC GROUP. Is allergic rhinitis a trivial disease?, **Clinics**, v.66(9), p.1573-1577, 2011.

SOLÉ, D.; CAMELO-NUNES, I.C.; WANDALSEN, G.F.; MALLOZ, M.C. A asma na criança e no adolescente brasileiro: contribuição do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Revista Paulista de Pediatria**, v.32(1), p.114-125, 2014.

SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; SARINHO, E.S.; CAMELO-NUNES, I.C.; BARRETO, B.A.P.; MEDEIROS, M.L.; FRANCO, J.M.; CAMARGOS, P.A.; MALLOL, J.; GURGEL, R.; ANDRADE, D.M.; FURLAN, F.P.; SILVA, A.R.; CARDOZO, C.; ANDRADE, C. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012), **Jornal de Pediatria, Brasil**, Rio de Janeiro, v.91(1), p.30-35, 2015.

SOLÉ, D.; ROSÁRIO FILHO, N.A.; SARINHO, E.C.; SILVA, A.R.; BRITTO, M.; RIEDI, A.C.; CARDOZO, C.; CAMELO-NUNES, I.C.; ANDRADE, D.; MALLOL, J. Prevalence of Asthma and Related Symptoms in Adolescents: Findings From 3 Surveys, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.25(1), p.55-82, 2015.

SOLIS-SOTO, M.T.; PATIÑO, A.; NOWAK, D.; RADON, K. Association between environmental factors and current asthma, rhinoconjunctivitis and eczema symptoms in school-aged children from Oropeza Province – Bolivia: a cross-sectional study, **Environmental Health**, v.12(95), p.1-9, 2013.

SOUZA, C.C.T.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Perfil de aeroalérgenos intradomiciliares comuns no Brasil: revisão dos últimos 20 anos, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.35(2), p.47-52, 2012.

SOUZA, R.V.S.; WESTPHAL, G.L.C.; SANTOS, H.L.B.; CHONG NETO, H.J.; RIEDI, A.C.; ROSÁRIO FILHO, N.A. Sintomas oculares são prevalentes em asmáticos atópicos, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.33(3), p.99-103, 2010.

STEPHAN, A.N.S.; COSTA, J.S.D.; STEPHAN, L.S.; SECCO, A.F.B. Prevalência de sintomas de asma em lactentes, pré-escolares e escolares em área coberta pelo Programa Saúde da Família, Pelotas – RS, Brasil, **Epidemiologia e Serviços de**

Saúde, Brasil, Brasília, v.19(2), p.125-132, 2010.

STRACHAN, D.P.; SIBBALD, B.; WEILAND, S.; AÏT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, H.R.; ASHER, M.I.; BEASLEY, R.; BJÖRKSTÉN, B.; BURR, M.; CLAYTON, T.; CRANE, J.; ELLWOOD, P.; KEIL, U.; LAI, C.; MALLOL, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.; MONTEFORT, S.; PEARCE, N.; ROBERTSON, C.; SHAH, J.; STEWART, A.; VON MUTIUS, E.; WILLIAMS, H. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), **Pediatric Allergy and Immunology**, v.8(4), p.161-176, 1997.

STRACHAN, D.P.; AÏT-KHALED, N.; FOLIAKI, S.; MALLOL, J.; ODHIAMBO, J.; PEARCE, N.; WILLIAMS, H.C.; AND THE ISAAC PHASE THREE STUDY GROUP. Siblings, asthma, rhinoconjunctivitis and eczema: a worldwide perspective from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **Clinical and Experimental Allergy**, v.45(1), p.126-136, 2014.

SUBBARAO, P.; MANDHANE, P.J.; SEARS, M.R. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors, **Canadian Medical Association Journal**, v.181(9), p.181-190, 2009.

SUBBARAO, P.; BECKER, A.; BROOK, J.R.; DALEY, D.; MANDHANE, P.J.; MILLER, G.E.; TURVEY, S.E.; SEARS, M.R. Epidemiology of asthma: risk factors for development, **Expert Review of Clinical Immunology**, v.5(1), p.77-95, 2009.

TABALIPA, I.O.; OLIVEIRA, S.M.; TABALIPA, F.O.; NAZÁRIO, N.O.; BOTELHO, I.T.B.; SILVA, J. Prevalência de dermatite atópica em adolescentes escolares do município de Palhoça – SC, **Arquivos Catarinenses de Medicina**, v.40(4), p.30-35, 2011.

TATTO-CANO, M.I.; SANÍN-AGUIRRE, L.H.; GONZÁLEZ, V.; RUIZ-VELASCO, S.; ROMIEU, I. Prevalencia de asma, rinitis y eczema en escolares de la ciudad de Cuernavaca, Morelos, **Salud Pública de México**, v.39(6), p.497-506, 1997.

TAUSSIG, L.M.; WRIGHT, A.L.; HOLBERG, C.J.; HALONEN, M.; MORGAN, W.J.; MARTINEZ, F.D. Tucson children's respiratory study: 1980 to present, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.111(4), p.661-675, 2003.

TEIJEIRO, A. Prevalence of rhinitis among teenagers, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.115(2), p.199, 2005.

TOLEDO, M.F. Prevalência de asma, rinite e eczema em adolescentes de 13 e 14 anos na cidade de Taubaté (SP), através do questionário ISAAC e avaliação de alguns fatores de risco, **Dissertação (Mestrado), Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, 2007.**

UNTERSMEYR, E.; JENSEN, A. N.; WALCH, K. Sex hormone allergy: clinical aspects, causes and therapeutic strategies – Update and secondary publication. **World Allergy Organization Journal**, v.10(45), p.1-6, 2017.

URRUTIA-PEREIRA, M.; AVILA, J.; SOLÉ, D. Programa Infantil de Prevenção de Asma: um programa de atenção especializada a crianças com sibilância/asma, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.42(1), p.42-47, 2016.

VASCONCELOS, A.C.L.F.; ROSA, G.M.A.; MASSA, P.O.; PINTO, J.H.P. Prevalência de fatores associados a doenças alérgicas em crianças e adolescentes com relação à Hipótese da Higiene, **Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia**, v.34(2), p.49- 54, 2011.

VISNESS, C.M.; LONDON, S.J.; DANIELS, J.L.; KAUFMAN, J.S.; YEATTS, K.B.; SIEGA-RIZ, A.M.; CALATRONI, A.; ZELDIN, D.C. Association of childhood obesity with atopic and nonatopic asthma: results from the National Health and Nutrition Examination Survey 1999-2006, **Journal of Asthma**, v.47(7), p.822-829, 2010.

VON MUTIUS, E.; PEARCE, N.; BEASLEY, R.; CHENG, S.; VON EHRENSTEIN, O.; BJÖRKSTÉN, B.; WEILAND, S. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema, **Thorax**, v.55(6), p.449-453, 2000.

WANDALSEN, N.F.; GONZALEZ, C.; WANDALSEN, G.F.; SOLÉ, D. Avaliação de critérios para o diagnóstico de asma através de um questionário epidemiológico, **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v.35(3), p.199-205, 2009.

WEILAND, S.K.; BJÖRKSTÉN, B.; BRUNEKREEF, B.; COOKSON, W.O.; VON MUTIUS, E.; STRACHAN, D.P.; AND THE INTERNATIONAL STUDY OF ASTHMA

AND ALLERGIES IN CHILDHOOD PHASE II STUDY GROUP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods, **European Respiratory Journal**, v.24(3), p.406-412, 2004.

WEINMAYR, G.; WEILAND, S.K.; BJÖRKSTÉN, B.; BRUNEKREEF, B.; BÜCHELE, G.; COOKSON, W.O.C.; GARCIA-MARCOS, L.; GOTUA, M.; GRATZIOU, C.; VAN HAGE, M.; VON MUTIUS, E.; RIIKJÄRV, M.A.; RZEHAK, P.; STEIN, R.T.; STRACHAN, D.P.; TSANAKAS, J.; WICKENS, K.; WONG, G.W.; AND THE ISAAC PHASE TWO STUDY GROUP "ATOPIC SENSITIZATION AND THE INTERNATIONAL VARIATION OF ASTHMA SYMPTOM PREVALENCE IN CHILDREN. Atopic Sensitization and the International Variation of Asthma Symptom Prevalence in Children, **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.176(6), p.565-574, 2007.

WEINMAYR, G.; FORASTIERE, F.; BÜCHELE, G.; JAENSCH, A.; STRACHAN, D.P.; NAGEL, G.; AND THE ISAAC PHASE TWO STUDY GROUP. Overweight/Obesity and Respiratory and Allergic Disease in Children: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two, **Plos One**, v.9(12), p.1-20, 2014.

WENG, M.; WALKER, W.A. The role of gut microbiota in programming the immune phenotype, **Journal of Developmental Origins of Health and Disease**, v.4(3), p.203– 214, 2013.

WILLIAMS, H.; ROBERTSON, C.; STEWART, A.; AÏT-KHALED, N.; ANABWANI, G.; ANDERSON, R.; ASHER, I.; BEASLEY, R.; BJÖRKSTÉN, B.; BURR, M.; CLAYTON, T.; CRANE, J.; ELLWOOD, P.; KEIL, U.; LAI, C.; MALLOL, J.; MARTINEZ, F.; MITCHELL, E.; MONTEFORT, S.; PEARCE, N.; SHAH, J.; SIBBALD, B.; STRACHAN, P.D.; VON MUTIUS, E.; WEILAND, S.K. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.103(1), p.125-138, 1999.

WILMER, F.A.P.; MAURICI, R.; NAZÁRIO, C.A.K.; NAZÁRIO, K.C.K.; PÁSSARO, P.F.A.; PIAZZA, H.E.; BERTOLDI, R.A.; PIZZICHINI, E.; PIZZICHINI, M.M.M. Evolução temporal na prevalência de asma e rinoconjuntivite em adolescentes,

Revista de Saúde Pública, v.49(94), p.1-8, 2015.

WOHL, D.L.; CURRY, W.J.; MAUGER, D.; MILLER, J.; TYRIE, K. Intrapartum Antibiotics and Childhood Atopic Dermatitis, **The Journal of the American Board of Family Medicine**, v.28(1), p.82-89, 2015.

WOODWARD DF, NIEVES AL, WILLIAMS LS, et al. Interactive effects of peptidoleukotrienes and histamine on microvascular permeability and their involvement in experimental cutaneous and conjunctival immediate hypersensitivity. **European Journal of Pharmacology**, v.164, p.323-333, 1989.

XU, B.; PEKKANEN, J.; HARTIKAINEN, A.L.; JÄRVELIN, M.R. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood, **The Journal of Allergy and Clinical Immunology**, v.107(4), p.732-733, 2001.

YAMADA, E.; VANNA, A.T.; NASPITZ, C.K.; SOLÉ, D. International Study of Asthma and allergies in childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children, **Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology**, v.12(1), p.34-41, 2002.

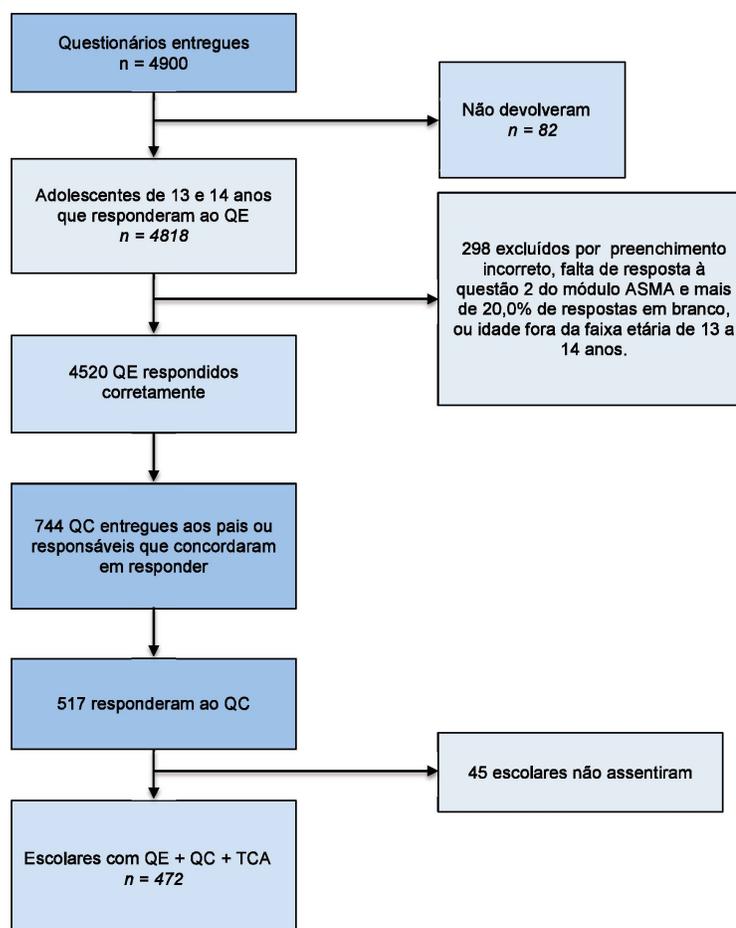
YANG, H.J. Impact of perinatal environmental tobacco smoke on the development of childhood allergic diseases, **Korean Journal of Pediatrics**, v.59(8), p.319-327, 2016.

YAZDANBAKHSI, M.; KREMSNER, P.G.; VAN REE, R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis, **Science**, v.296(5567), p.490-494, 2002.

YOSHIDA, K.; SASAKI, M.; ADACHI, Y.; ITAZAWA, T.; ODAJIMA, H.; SAITO, H.; AKASAWA, A. Factors associated with the severity of childhood rhinoconjunctivitis, **Allergology International**, v.65(2), p.166-171, 2016.

ZOBEIRI, M. Prevalence, Risk Factors and Severity of Asthma Symptoms in Children of Kermanshah, IRAN: ISAAC Phase I, II, **Acta Medica Iranica**, v.49(3), p.184-188, 2011.

APÊNDICES

APÊNDICE 1 – FLUXOGRAMA DA POPULAÇÃO DE ESTUDO

APÊNDICE 2 - TABELAS DE ASSOCIAÇÃO DE FREQUÊNCIAS ENTRE AS DOENÇAS

TABELA A - ASSOCIAÇÃO ENTRE ASMA E RINOCONJUNTIVITE ALÉRGICA

RCA	ASMA (n = 789)	NÃO ASMA (n = 3731)	p
Rinoconjuntivite +	309 (39,2%)	600 (16,1%)	< 0,001
Rinoconjuntivite -	480 (60,8%)	3131 (83,9%)	

Fonte: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates

TABELA B - ASSOCIAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA ASMA E CONJUNTIVITE ALÉRGICA

CA	ASMA GRAVE (n = 20)	ASMA NÃO GRAVE (n = 769)	p
Conjuntivite +	5 (25,0%)	242 (31,5%)	0,71
Conjuntivite -	15 (75,0%)	527 (68,5%)	

Fonte: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates

TABELA C - ASSOCIAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA ASMA E RINOCONJUNTIVITE ALÉRGICA

RCA	ASMA GRAVE (n = 20)	ASMA NÃO GRAVE (n = 769)	p
Rinoconjuntivite +	8 (40%)	301 (39,1%)	0,93
Rinoconjuntivite -	12 (60%)	468 (60,9%)	

Fonte: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates

APÊNDICE 3 – COMPARAÇÃO ENTRE FATORES ASSOCIADOS A RINOCONJUNTIVITE E CONJUNTIVITE ALÉRGICA

TABELA - COMPARAÇÃO ENTRE FATORES ASSOCIADOS A RINOCONJUNTIVITE E CONJUNTIVITE ALÉRGICA

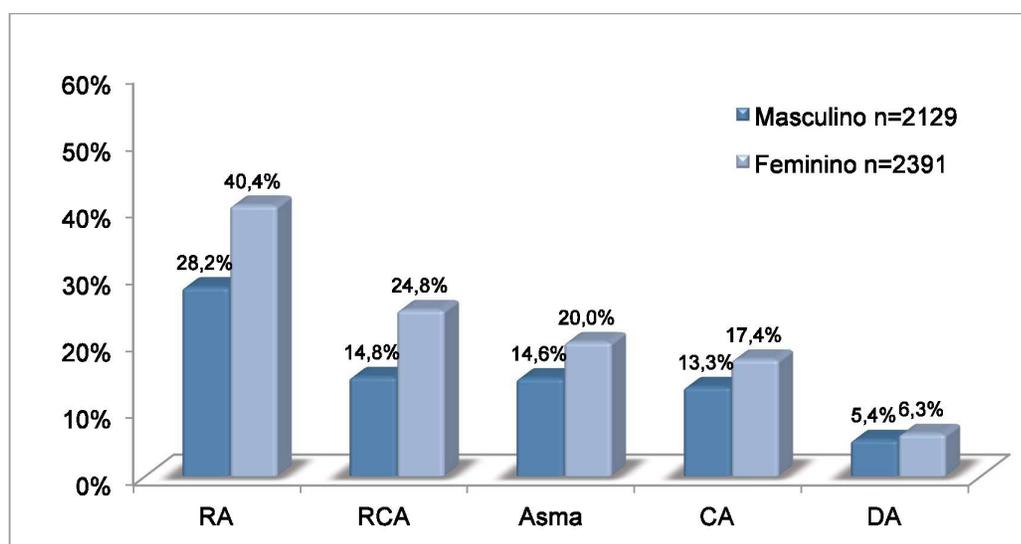
FATORES	RINOCONJUNTIVITE (n = 120)	CONJUNTIVITE (n = 102)	p
Masculino	40 (33,3%)	44 (43,1%)	0,17
Asma	39 (32,5%)	36 (35,3%)	0,76
Eczema	20 (16,7%)	11 (10,8%)	0,28
Parto normal	47 (39,2%)	37 (36,3%)	0,76
Cesárea	73 (60,8%)	65 (63,7%)	0,76
Aleitamento materno	110 (91,7%)	90 (88,2%)	0,53
Mãe com asma	14 (11,7%)	9 (8,8%)	0,63
Mãe com rinite	59 (49,2%)	49 (48%)	0,97
Mãe com eczema	19 (15,8%)	19 (18,6%)	0,71
Pai com asma	7 (5,8%)	5 (4,9%)	0,99
Pai com rinite	35 (29,2%)	39 (38,2%)	0,19
Pai com eczema	12 (10,0%)	14 (13,7%)	0,51
Cão em casa	71 (59,2%)	64 (62,7%)	0,68
Gato em casa	25 (20,8%)	24 (23,5%)	0,74
Tabagismo na gestação	13 (10,8%)	10 (9,8%)	0,97
Tabagismo passivo	11 (9,2%)	9 (8,8%)	0,92
Umidade	40 (33,3%)	39 (38,2%)	0,53
Mofa	28 (23,3%)	26 (25,5%)	0,82
Teste Cutâneo Alérgico			
Monossensibilizados	10 (8,3%)	10 (9,8%)	0,91
Polissensibilizados	88 (73,3%)	72 (70,6%)	0,76
<i>D. pteronyssinus</i>	91 (75,8%)	77 (75,5%)	0,95
<i>Blomia tropicalis</i>	88 (73,3%)	71 (69,6%)	0,64
Pólen	37 (30,8%)	31 (30,4%)	0,94
Cão	9 (7,5%)	7 (6,9%)	0,85
Gato	16 (13,3%)	11 (10,8%)	0,70
<i>P. americana</i>	12 (10,0%)	13 (12,7%)	0,66
Fungos	6 (5,0%)	5 (4,9%)	0,97

Fonte: O autor (2018)

NOTA: Teste qui-quadrado de Pearson com correção de Yates

APÊNDICE 4 - PREVALÊNCIA DE DOENÇAS ALÉRGICAS DE ACORDO COM O SEXO

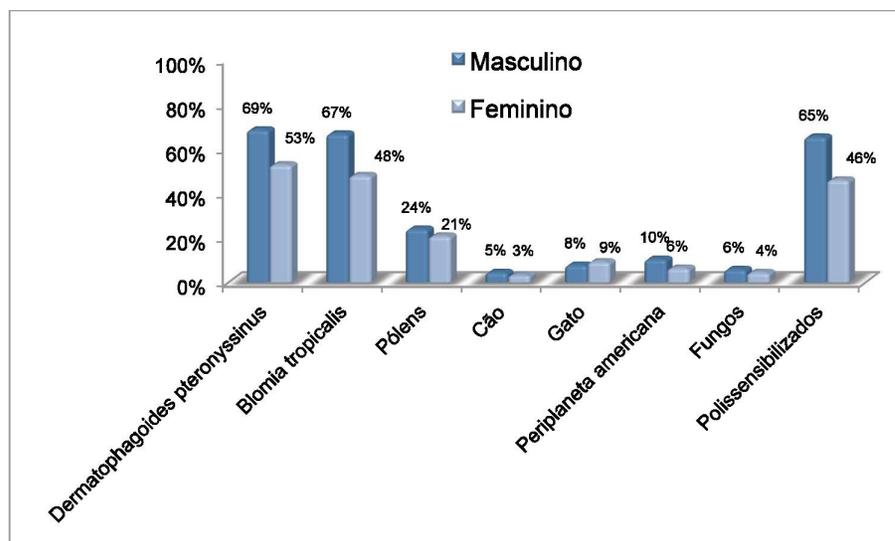
GRÁFICO - PREVALÊNCIA DAS DOENÇAS ALÉRGICAS EM ORDEM DECRESCENTE E RELACIONADA AO SEXO



Fonte: O autor (2018)

APÊNDICE 5 - PADRÃO DE SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA DE ACORDO COM O SEXO

GRÁFICO - PADRÃO DE SENSIBILIZAÇÃO ALÉRGICA DE ACORDO COM O SEXO



Fonte: O autor (2018)

ANEXOS

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO ESCRITO

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

ANEXO 3 - TERMO DE APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

ANEXO 4 - PRODUÇÃO ACADÊMICA

ANEXO 1 - QUESTIONÁRIO ESCRITO

ESTUDO DE DOENÇAS RESPIRATÓRIAS

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

Escola: _____

Data de hoje: ____ / ____ / ____

Seu nome: _____

Sua Idade: _____ **Data de Nascimento:** ____ / ____ / ____

Telefone de contato: _____

Assinale todas as suas respostas até o final do questionário.

Sexo: () Masculino () Feminino

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

Nível socioeconômico: (Renda Familiar)

- () Até 1 salário mínimo
- () Mais de 1 a 2 salários mínimos
- () Mais de 2 a 5 salários mínimos
- () Mais de 5 a 10 salários mínimos
- () Mais de 10 salários mínimos

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

- () Sim () Não

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

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

- () Sim () Não

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

- () Nenhuma crise
- () 1 a 3 crises
- () 4 a 12 crises
- () mais de 12 crises

4. Nos últimos 12 (doze) meses, com que frequência você teve seu sono perturbado por chiado no peito?

- () nunca acordou com chiado
- () menos de 1 noite por semana
- () uma ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado foi tão forte a ponto de impedir que você conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

- () Sim () Não

6. Alguma vez na vida você já teve asma?

- () Sim () Não

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

Sim Não

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

Sim Não

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

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

Sim Não

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

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal, quando não estava gripado ou com resfriado?

Sim Não

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

3. Nos últimos 12 (doze) meses, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

Sim Não

4. Em qual dos últimos 12 (doze) meses esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais meses isto ocorreu)

<input type="checkbox"/> Janeiro	<input type="checkbox"/> Maio	<input type="checkbox"/> Setembro
<input type="checkbox"/> Fevereiro	<input type="checkbox"/> Junho	<input type="checkbox"/> Outubro
<input type="checkbox"/> Março	<input type="checkbox"/> Julho	<input type="checkbox"/> Novembro
<input type="checkbox"/> Abril	<input type="checkbox"/> Agosto	<input type="checkbox"/> Dezembro

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esse problema nasal?

Nada
 Um pouco
 Moderado
 Muito

6. Alguma vez na vida você teve rinite?

Sim Não

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

Sim Não

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

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

Sim Não

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

3. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço ou olhos?

Sim Não

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

Sim Não

5. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes, aproximadamente, você ficou acordado à noite por causa dessa coceira na pele?

Nunca nos últimos 12 meses

Menos de 1 noite por semana

Uma ou mais noites por semana

6. Alguma vez na vida você teve eczema?

Sim Não

1. Você alguma vez teve problemas com coceira nos olhos?

Sim Não

2. Nos últimos 12 meses, você teve problemas com coceira nos olhos?

Sim Não

3. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você teve problemas com coceira nos olhos?

Nenhuma 1 a 3 4 ou mais

4. Nos últimos 12 meses, quantas vezes você apresentou qualquer uma destas alterações:

Nenhuma 1 a 3 4 ou mais sair lágrima dos olhos?

Nenhuma 1 a 3 4 ou mais dificuldade para olhar para a luz?

Nenhuma 1 a 3 4 ou mais sensação de areia nos olhos?

5. Alguma vez o problema com coceira nos olhos foi acompanhado de qualquer uma destas alterações:

Sim Não sair lágrima dos olhos?

Sim Não dificuldade para olhar para a luz?

Sim Não sensação de areia nos olhos?

6. Nos últimos 12 meses, de que forma o problema com os olhos interferiu nas suas atividades normais?

Nada um pouco moderado muito

ANEXO 2 - QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

QUESTIONÁRIO COMPLEMENTAR

DATA DO PREENCHIMENTO: _____

NOME: _____ DATA NASCIMENTO: _____

Senhores Pais ou Responsável,

Agradeço sua participação neste estudo sobre as doenças alérgicas no Município de Curitiba, e os dados deste questionário são de grande importância para conhecermos melhor as causas do grande aumento dessas doenças em nosso meio.

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

Dados Pessoais

Qual o tipo de parto?

() Parto normal

() Parto cesárea

1. Qual o peso de nascimento do seu filho?

Menos de 1500g

1500 a 1999 g

2000 a 2499 g

2500 a 3499 g

mais de 3500 g

não sabe

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

Sim

Não, mais de 3 semanas antes

Não, mais de 3 semanas depois

Não sabe

3. Seu filho é gêmeo

Sim

Não

4. Seu filho foi amamentado no peito?

Sim

Não

Se Sim, por quanto tempo?

Menos de 6 meses

6 a 12 meses

Mais de um ano

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

Menos de 2 meses

2 a 4 meses

5 a 6 meses

mais de 6 meses

5. Seu filho tem irmãos ou irmãs mais velhos?

Sim Quantos?.....

Não -

6. Seu filho tem irmãos mais novos que ele?

Sim Quantos?

Não -

7. Seu filho foi à creche ou berçário?

Não

Sim

Se Sim, a partir de que idade?

_____ anos

8. Seu filho foi ao jardim de infância?

Não

Sim

Se Sim, a partir de que idade?

_____ anos

Doenças e Imunizações

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

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

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

- Coqueluche (isolada ou associada ao tétano e difteria)
Sim idade _____ Não
- Sarampo (isolado ou associado Caxumba e Rubéola)
Sim idade _____ Não
- Tuberculose/BCG
Sim idade _____ Não

11. Seu filho teve alguma dessas doenças?

- Sarampo
Sim Idade _____ Não
- Coqueluche
Sim Idade _____ Não
- Tuberculose
Sim Idade _____ Não
- Verminose
Sim Idade _____ Não

Sua Casa

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

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

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

quantos _____

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

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

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

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

15. A mãe da criança fumou ou fuma?

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

16. Alguém fuma dentro da casa da criança?

Sim Não

Se Sim, quantos cigarros no total são fumados ao dia na casa da criança? (exemplo: mãe fuma 4 cig+ pai fuma 5 + outros fumam 3 = 12 cigarros)

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

17. Qual combustível é utilizado para cozinhar?

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

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

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

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

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

Qual?

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Fibra sintética	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Pena	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Outra	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sem travesseiro	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

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

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

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

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

28. Como você descreve a vizinhança da sua casa?

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

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

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

menos de uma vez ao mês

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

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

31. Quem respondeu esse questionário?

- Pai
Mãe
Outra pessoa

32. Qual o endereço da residência da criança?

33. Qual o CEP da residência de seu filho



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Exploração de um banco de dados para análise de fatores de risco para conjuntivite alérgica

Pesquisador: nelson augusto rosario filho

Área Temática:

Versão: 3

CAAE: 81133317.3.0000.0096

Instituição Proponente: Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.753.691

Apresentação do Projeto:

A prevalência de doenças alérgicas, incluindo conjuntivite alérgica, vem aumentando mundialmente nas últimas décadas. Um dos instrumentos que permitiu tal avaliação foi o protocolo padronizado ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), que possibilitou a comparação de dados epidemiológicos relacionados à prevalência, gravidade e fatores de risco da asma, rinoconjuntivite e eczema atópico, porém não avaliou conjuntivite alérgica. A associação entre sintomas de rinite alérgica, alergia ocular e asma é frequente e sintomas oculares tais como prurido, lacrimação e hiperemia podem afetar 75% dos pacientes com rinite e 20% dos asmáticos.

Alergia ocular é um termo geral para descrever diferentes fenótipos, com conjuntivite alérgica sazonal e perene representando a maioria dos diagnósticos. Várias doenças, como ceratoconjuntivite atópica e ceratoconjuntivite primaveril, afetam um pequeno número de pacientes. Existem poucos dados sobre a epidemiologia da alergia ocular. As alergias são consideravelmente subnotificadas e a incidência possui uma grande variação, dependendo da localização geográfica, que interfere nas estimativas da prevalência de alergia ocular. Uma pesquisa realizada pelo Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia mostrou que 35% das famílias entrevistadas apresentaram alergias, das quais mais de 50% relataram sintomas oculares associados. A importância dos resultados da alergia ocular são principalmente em virtude de sua frequência, que varia de 5 a 22% da população. Alguns estudos sugeriram o conceito de “uma

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.753.691

única doença” para asma e rinite alérgica. Dados recentes também sugeriram que a conjuntivite alérgica pode ser parte desse grupo com base no fato de que a maioria dos pacientes que sofre de rinite alérgica também se queixa de sintomas oculares. Em contrapartida, foi mostrado que os sintomas de alergia ocular foram a única manifestação em aproximadamente 25% dos adultos alérgicos. A alergia ocular é cada vez mais reconhecida como um conjunto de sintomas distintos que impõe sua própria carga e consequente redução na qualidade de vida do paciente. Em adolescentes, a maior parte dos dados epidemiológicos, incluindo aqueles de diferentes fases do ISAAC, associam os sintomas oculares aos nasais, sendo difícil separar a prevalência de conjuntivite alérgica da prevalência de rinite alérgica.

O consenso Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) definiu conjuntivite alérgica como comorbidade de asma e rinite alérgica. A maior parte das informações disponíveis sobre conjuntivite alérgica está contida nos estudos sobre rinoconjuntivite alérgica. A rinoconjuntivite alérgica afeta aproximadamente 400 milhões de pessoas no mundo, principalmente em países desenvolvidos. Embora a gravidade dos sintomas de rinoconjuntivite alérgica não seja muito grande, eles encontram-se entre as 10 razões mais frequentes de procura aos serviços de atenção primária, com prevalência cada vez maior. O desenvolvimento de rinoconjuntivite alérgica depende de fatores genéticos e ambientais e estudos recentes tem indicado que o gênero, história familiar de atopia, sensibilização precoce, alergia alimentar e dermatite atópica são fatores de risco para tal. A associação entre aleitamento materno, animais de estimação, tabagismo passivo, obesidade, sibilância precoce e irmãos mais velhos e rinoconjuntivite alérgica em adolescentes é contraditória.

O objetivo principal deste estudo é verificar fatores de risco para conjuntivite alérgica em adolescentes de 13 e 14 anos matriculados em escolas de Curitiba através de exploração estatística de um banco de dados obtido de um estudo anterior (tese de doutorado orientada pelo mesmo professor).

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo primário

Avaliar fatores de risco para conjuntivite alérgica em adolescentes de 13 e 14 anos matriculados em escolas de Curitiba.

Objetivo secundário

Verificar a prevalência de conjuntivite alérgica e rinoconjuntivite alérgica nesta população. Avaliar o perfil de sensibilização a alérgenos comuns em adolescentes com conjuntivite alérgica. Avaliar a

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.753.691

associação entre conjuntivite e outras doenças alérgicas. Comparar a gravidade de conjuntivite alérgica e rinoconjuntivite alérgica.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS (de acordo com o projeto de pesquisa):

Toda pesquisa, mesmo de revisão de um banco de dados, pode incorrer em riscos para o participante tais como, quebra de sigilo dos dados pessoais e referentes à pesquisa anterior a que se baseia esta atual. Serão respeitadas todas as recomendações do CEP e da resolução 466/2016 no que se refere ao sigilo.

BENEFÍCIOS (de acordo com o projeto de pesquisa):

Os benefícios serão muito maiores do que os riscos, pois, além de conhecer melhor o perfil alérgico dos adolescentes, poderemos orientá-los quanto aos fatores de risco para rinoconjuntivite.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa está bem fundamentada do ponto de vista científico e sua relevância se justifica pela contribuição que trará para a identificação dos riscos associados à conjuntivite alérgica, o que poderá contribuir para a prevenção desta.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos foram devidamente apresentados.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pendência apontada no parecer número 2.660.409 de 23/05/2018, citada abaixo, foi devidamente atendida pelo pesquisador.

É necessário que o pesquisador:

1. Adeque a análise de riscos e benefícios de forma que os riscos sejam ponderados, para atender ao disposto na Resolução 466/12, artigo V – DOS RISCOS E BENEFÍCIOS: "Toda pesquisa com seres humanos envolve risco em tipos e gradações variados. Quanto maiores e mais evidentes os riscos, maiores devem ser os cuidados para minimizá-los e a proteção oferecida pelo Sistema CEP/CONEP aos participantes. Devem ser analisadas possibilidades de danos imediatos ou posteriores, no plano individual ou coletivo."

ANÁLISE DO CEP: PENDÊNCIA ATENTADA.

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



Continuação do Parecer: 2.753.691

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do HC-UFPR, de acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/2012 e na Norma Operacional Nº 001/2013 do CNS, manifesta -se pela aprovação do projeto, conforme proposto, para início da Pesquisa. Solicitamos que sejam apresentados a este CEP relatórios semestrais sobre o andamento da pesquisa, bem como informações relativas às modificações do protocolo, cancelamento, encerramento e destino dos conhecimentos obtidos. Os documentos da pesquisa devem ser mantidos arquivados.

É dever do CEP acompanhar o desenvolvimento dos projetos por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1023938.pdf	04/06/2018 11:28:39		Aceito
Declaração de Pesquisadores	resposta_parecer_cep.pdf	04/06/2018 11:27:08	nelson augusto rosario filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetocorrigido.docx	04/06/2018 11:26:11	nelson augusto rosario filho	Aceito
Outros	cartarespostacep.pdf	28/02/2018 22:10:07	nelson augusto rosario filho	Aceito
Outros	cartarespostacep.JPG	28/02/2018 22:09:04	nelson augusto rosario filho	Aceito
Outros	termo_responsabilidade.pdf	22/02/2018 11:50:21	nelson augusto rosario filho	Aceito
Outros	termoderesponsabilidade.jpg	12/12/2017 11:46:20	nelson augusto rosario filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termoconfidencialidade.jpg	01/12/2017 17:19:00	nelson augusto rosario filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaousoespecifico.jpeg	01/12/2017 17:17:45	nelson augusto rosario filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaopublicos.jpg	01/12/2017 17:17:26	nelson augusto rosario filho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projetopesquisa.docx	10/11/2017 10:04:14	nelson augusto rosario filho	Aceito

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br



UFPR - HOSPITAL DE
CLÍNICAS DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO PARANÁ -



Continuação do Parecer: 2.753.691

Declaração de Pesquisadores	declaracaodoorientador.pdf	10/11/2017 10:01:09	nelson augusto rosario filho	Aceito
Outros	cartadenecaminhamentoaocep.pdf	10/11/2017 10:00:47	nelson augusto rosario filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromissodados.pdf	10/11/2017 10:00:23	nelson augusto rosario filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodetornarpublicos.pdf	10/11/2017 10:00:07	nelson augusto rosario filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	qualificacaodospesquisadores.pdf	10/11/2017 09:59:48	nelson augusto rosario filho	Aceito
Orçamento	declaracaoausenciadecusto.pdf	10/11/2017 09:59:32	nelson augusto rosario filho	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	concordanciadaunidade.pdf	10/11/2017 09:59:14	nelson augusto rosario filho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	dispensatcle.pdf	10/11/2017 09:58:58	nelson augusto rosario filho	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracaodecompromissodospesq.pdf	10/11/2017 09:58:44	nelson augusto rosario filho	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	10/11/2017 09:57:32	nelson augusto rosario filho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CURITIBA, 04 de Julho de 2018

Assinado por:
maria cristina sartor
(Coordenador)

Endereço: Rua Gal. Carneiro, 181

Bairro: Alto da Glória

CEP: 80.060-900

UF: PR

Município: CURITIBA

Telefone: (41)3360-1041

Fax: (41)3360-1041

E-mail: cep@hc.ufpr.br

24.3% (18 subjects) of VKC patients suffered a deficiency in vitamin D which was mild in 13 and severe in 5 patients.

40.3% (25 children) of SAC group showed a deficiency in vitamin D which was potential in 17 and severe in 8 subjects.

Conclusion: Our study shows that in different forms of allergic conjunctivitis many children are suffering a Vit. D deficiency and it can be supposed that a correlation between the severity of the allergic form and the level of vit. D deficiency exists.

We recommend allergists and ophthalmologists to check Vit. D levels in children suffering from allergic conjunctivitis because its deficiency is very common and many are unaware of it; in case of a vit. D insufficiency it is fundamental to give a vit. D suitable-to-the-case supplementation.

0814 | Epidemiology and risk factors for allergic conjunctivitis in adolescents

Rosario CS; Cardozo CA; Chong E Silva DC; Chong Neto HJ; Riedi CA; Rosario NA

Federal University of Parana, Curitiba, Brazil

Background: The ISAAC study (International Study of Asthma and Allergies in Childhood), assessed epidemiological data on the prevalence, severity and risk factors of allergic diseases, but it did not address to the epidemiology of allergic conjunctivitis.

Method: ISAAC written questionnaire added by specific allergic conjunctivitis questions previously validated (main instrument) was filled by adolescents 13-14y/o from Curitiba, Brazil. A representative group was submitted to skin prick tests (SPT) with a panel of regional aeroallergens and answered a supplementary questionnaire on family history, immunization status, infectious diseases, environmental conditions and diet.

Results: Four thousand, five hundred and twenty adolescents fulfilled the main instrument and the prevalence of asthma was 17.5%, medical diagnosis of asthma 13.2%, rhinitis 34.7%, rhinoconjunctivitis 20.1%, medical diagnosis of rhinitis 51.1%, atopic eczema 5.9%, medical diagnosis of eczema 13.2% and allergic conjunctivitis 15.5%. Four hundred seventy two were submitted to SPT, 121 (25.6%) had allergic rhinoconjunctivitis (ARC) and 232 (49.1%) had conjunctivitis. Thirty eight (32.2%) of ARC patients had asthma versus 13.1% in the non-ARC group ($P = 0.0003$) and 17.3% had eczema versus 5.1% in the non-ARC group ($P = 0.0001$). Male gender was a protection factor for ARC (OR= 0.42 95% CI 0.24 to 0.72). Boys with positive SPT to the mite *Blomia tropicalis* had OR= 5.1 (95% CI 1.43 to 18.24) for ARC. Subjects who were polysensitized had OR= 2.3 (95% CI 1.11 to 4.81) for ARC.

Conclusion: Allergic conjunctivitis is a prevalent medical condition in Curitiba. Boys had less ARC, except if sensitized to *Blomia tropicalis*.

0815 | Is the associated treatment with intranasal corticosteroids useful in the management of vernal kerato-conjunctivitis acute episodes?

Ciurlo C¹; Allegri P¹; Buzzanca C²; Rissotto R³

¹Rapallo Hospital, Ocular Inflammation Dep., Genova, Italy; ²Lavagna Hospital, Ocular Allergy Pediatric Dep., Genova, Italy; ³Catholic University of the Sacred Heart, Roma, Italy

Background: Recent studies showed that the use of intranasal corticosteroids (INCS) relieves ocular allergic symptoms in acute and perennial forms.

Purpose of our study was to retrospectively assess the effect of the adjunctive treatment of INCS in seasonal forms of VKC associated with rhinitis.

Method: 83 children (57 males and 26 females, mean age 7.3 ± 5 months) affected by VKC and allergic rhinitis from more than 2 years were treated with mometasone furoate nasal spray 1 spray bid \times 2 weeks in a month, for 3 consecutive months as a co-seasonal treatment at the beginning of eye allergic symptoms.

Other systemic or topical treatments did not vary compared to the previous 2 years.

Results: A quick questionnaire administered to children and their care-givers showed that nasal symptoms regressed after a mean period of 9.2 days from their beginning but, impressively, in more than 30% of them, these patients did not show a VKC typical relapse along the 3 months of mometasone treatment, moreover the following summer period was milder in subjective ocular symptoms in more than 25% of the patients.

Conclusion: Our experience pointed out that INCS adjunctive treatment was positively associated with a regression of eye and nose symptoms in children suffering from VKC, confirming previous literature data which concern milder forms (seasonal allergic conjunctivitis or allergic rhino-conjunctivitis) compared to the severe forms (like VKC) we analyzed in our work. One of the involved mechanisms of action can be the alleged effect on the reduction of substance P in tears; it is supposed to reflect the neuropeptides levels in ocular tissues.

0816 | Patient response to MP-AzeFlu in an allergen exposure chamber

Bousquet J¹; Price D²; Meltzer EO³; Kolb C⁴; Kuhl H⁴; Koltun A⁵; Kopietz F⁴; Munzel U⁴

¹MACVIA-LR EIP on AHA, Montpellier, France; ²Observational & Pragmatic Research Institute Pte Ltd, Singapore, Singapore; ³Observational & Pragmatic Research Institute Pte Ltd, San Diego, CA, United States; ⁴Mylan Inc., Bad Homburg, Germany; ⁵Mylan Inc., Canonsburg, Pa, United States

Background: Many patients with allergic rhinitis (AR) take multiple drugs to achieve symptom control, and medication efficacy and