



ARTIGO ORIGINAL

**Prevalence of asthma and allergic diseases
in adolescents: nine-year follow-up study
(2003-2012)** ☆,☆☆



Dirceu Solé^{a,*}, Nelson A. Rosário Filho^b, Emanuel S. Sarinho^c,
Inês C. Camelo-Nunes^a, Bruno A. Paes Barreto^d, Mércia L. Medeiros^e,
Jackeline Motta Franco^f, Paulo A. Camargos^g, Javier Mallol^h, Ricardo Gurgel^f,
Djanira M. de Andrade^a, Fernanda P. Furlan^a, Almerinda R. Silva^c,
Cristina Cardozo^b e Cláudia Andrade^g

^a Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo (Unifesp), São Paulo, SP, Brasil

^b Universidade Federal do Paraná (UFPR), Curitiba, PR, Brasil

^c Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, Brasil

^d Universidade Estadual do Pará (UEPA), Belém, PA, Brasil

^e Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Alagoas (UFAL), Maceió, AL, Brasil

^f Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju, SE, Brasil

^g Departamento de Pediatria, Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG), Belo Horizonte, MG, Brasil

^h Universidade de Santiago de Chile (USACH), Santiago, Chile

Recebido em 27 de março de 2014; aceito em 30 de maio de 2014

KEYWORDS

Asthma;
Adolescent;
Atopic eczema;
Epidemiology;
Allergic rhinitis;
Rhinoconjunctivitis

Abstract

Objective: To determine the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in adolescents (AD; 13-14 years) living in seven Brazilian cities, by applying the standardized written questionnaire (WQ) of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), and to evaluate the time trend nine years after the last assessment of ISAAC phase 3 (ISP3).

Methods: The ISAAC-WQ was answered by 20,099 AD from the Northern, Northeastern, Southeastern, and Southern Brazilian regions. Values obtained were compared to those observed in ISP3 using nonparametric (chi-squared or Fisher) tests, and the ratio of annual increment/decrement was established for each of the centers, according to the symptom assessed.

DOI se refere ao artigo: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.05.002>

☆ Como citar este artigo: Solé D, Rosário Filho NA, Sarinho ES, Camelo-Nunes IC, Barreto BA, Medeiros ML, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in adolescents: nine-year follow-up study (2003-2012). J Pediatr (Rio J). 2015;91:30–5.

☆☆ Estudo vinculado à disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.

* Autor para correspondência.

E-mails: alergiaimmunologiareumatologia@unifesp.br, dirceu.sole@unifesp.br (D. Solé).

PALAVRAS-CHAVE

Asma;
Adolescente;
Eczema atópico;
Epidemiologia;
Rinite alérgica;
Rinoconjuntivite

Results: Considering the national data and comparing to values of ISP3, there was a decrease in the mean prevalence of active asthma (18.5% vs. 17.5%) and an increase in the frequency of severe asthma (4.5% vs. 4.7%) and physician-diagnosed asthma (14.3% vs. 17.6%). An increase in prevalence of rhinitis, rhinoconjunctivitis, and atopic eczema was also observed.

Conclusions: The prevalence of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazil was variable; higher prevalence values, especially of asthma and eczema, were observed in regions located closer to the Equator.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Prevalência de asma e doenças alérgicas em adolescentes: estudo evolutivo de nove anos (2003 a 2012)

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de sintomas relacionados à asma, à rinite e ao eczema atópico em adolescentes (13-14 anos, AD) residentes em sete cidades brasileiras com o questionário escrito (QE) padronizado do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) e verificar a tendência temporal passados nove anos da última avaliação do Isaac fase 3 (ISF3).

Métodos: O QE Isaac foi respondido por 20.099 AD (13-14 anos) moradores em centros das regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Sul. Os índices obtidos foram comparados aos do ISF3 com o teste não paramétrico (qui-quadrado ou Fisher) e foi estabelecida a taxa de incremento/decremento anual para cada um dos centros segundo o sintoma avaliado.

Resultados: Em relação ao ISF3, considerando-se os dados nacionais, houve queda da prevalência média de asma ativa (18,5% vs. 17,5%) com elevação da frequência de asma grave (4,5% vs. 4,7%) e de asma diagnosticada por médico (14,3% vs. 17,6%). Aumento da prevalência de rinite e rinoconjuntivite e de eczema flexural também ocorreram.

Conclusões: A prevalência de asma, rinite e eczema atópico no Brasil foi variável. Valores mais altos, sobretudo de asma e eczema, foram observados nos centros localizados mais próximos ao Equador.

© 2014 Sociedade Brasileira de Pediatria. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Introdução

A prevalência de asma e das doenças alérgicas, na criança, tem mostrado ampla variação ao redor do mundo e segundo alguns autores tem aumentado, sobretudo em países em desenvolvimento.¹⁻⁵ Há algumas décadas esses conhecimentos eram limitados, por falta de um instrumento único, padronizado e validado para ser usado universalmente, e restritos a estudos em pequenos grupos populacionais, o que impossibilitava as comparações entre diferentes populações e em diferentes tempos.

Após o surgimento do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) e a criação de protocolo padronizado tais comparações tornaram-se possíveis e foram amplamente feitas.⁶ Antes do protocolo Isaac, poucos estudos conseguiram, com o mesmo instrumento (questionário escrito, QE), avaliar a tendência temporal da prevalência da asma, da rinite e do eczema atópico em crianças. Um desses estudos avaliou num intervalo de 23 anos, entre 1985 e 2008, em crianças norueguesas sete e 14 anos a prevalência de asma, rinite e eczema atópico e verificou tendência de elevação para asma e rinite e estabilização para o eczema.⁷

Outro estudo, com maior tempo de seguimento, 1964 a 2004, em estudantes (sete a 12 anos) ingleses constatou queda nas taxas de sibilância e elevação das de rinoconjuntivite e de eczema atópico.⁸

O tempo médio transcorrido entre a conclusão do Isaac fase 1 (ISF1) e do ISF3 foi de sete anos e as taxas de prevalência obtidas em todos os centros que participaram de modo simultâneo das duas fases mostraram resultados conflitantes, sobretudo naqueles centros cujos valores eram elevados.² No Brasil, entre os estudantes de seis-sete anos houve aumento da prevalência de sintomas de asma de 21,3% no ISF1 a 24,4% no ISF3 e estabilização da prevalência de rinoconjuntivite (12,5% a 12%, respectivamente) e de eczema atópico (6,8% e 6,8%, respectivamente). Entre os adolescentes (AD) houve queda nas taxas de prevalência de sintomas de asma (22,7% a 19,9%, respectivamente), de rinoconjuntivite (16,2% a 15,8%, respectivamente) e de eczema atópico (5,3% a 4,2%, respectivamente).²

Nessa ocasião não houve explicação unânime dos achados até então observados. Os objetivos do presente estudo foram determinar as variações nas prevalências de asma,

rinite e eczema atópico em AD brasileiros após nove anos de finalizado o ISF3.

Casuística e método

Sete dos 21 centros participantes do ISF3 no Brasil e anteriormente publicados^{2,9-11} aceitaram o convite para participar deste estudo, passados nove anos da feitura, que contou com apoio da Fapesp (Projeto PPSUS nº2009-53303-5). Em todos os centros foram respeitados os critérios preconizados e os AD foram selecionados conforme o recomendado pelo protocolo Isaac.^{6,12} Exceto por Belém (Pará, Norte), todos os demais centros tiveram os seus dados ISF3 aprovados pelo Isaac International Data Center e foram categorizados como centros oficiais: Recife (Pernambuco, Nordeste [NE]); Maceió (Alagoas, NE); Aracaju (Sergipe, NE); Belo Horizonte (Minas Gerais, Sudeste, [SE]); São Paulo (Sul, São Paulo, SE); e Curitiba (Paraná, Sul [S]) (tabelas 1 e 2). Em todos os centros participaram AD (13-14 anos) de escolas públicas e privadas. O número de escolas e de estudantes nelas matriculados, em cada centro, foi fornecido pelas respectivas Secretarias de Educação e limitou-se em mil o número mínimo de alunos avaliados. O estudo foi aprovado pelos respectivos Comitês de Ética em Pesquisa, todos assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, a coleta foi iniciada em 2011 e concluída em 2012. O projeto geral teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo (nº1345/09).

Após a definição da amostra, em cada uma das cidades, o QE Isaac, previamente traduzido e validado (cultura brasileira),¹³⁻¹⁵ foi respondido pelos próprios AD nas salas de aula (n=20.099), o que nos permitiu elevado índice de retorno, adequadamente preenchidos. Os dados obtidos foram transcritos manualmente para banco de dados fornecido pelos coordenadores gerais do protocolo Isaac.

Do módulo asma do QE Isaac foram consideradas as questões: sibilos alguma vez na vida, sibilos nos últimos 12 meses (asma ativa); sibilos intensos capazes de limitar a fala nos últimos 12 meses (asma grave); diagnóstico médico de asma (asma alguma vez na vida), sibilos aos exercícios e tosse noturna.^{2,13}

Do módulo rinite do QE Isaac foram consideradas as questões: espirros, coriza e obstrução nasal alguma vez nos últimos 12 meses (rinite) e problemas nasais associados a oculares com prurido e lacrimejamento nos últimos 12 meses (rinoconjuntivite).^{2,14}

Das questões sobre eczema do QE Isaac foram avaliadas: rash cutâneo que aparece e desaparece nos últimos 12 meses (eczema) e esse rash cutâneo em locais característicos como dobras, nádegas (eczema flexural).^{2,15}

Os valores obtidos foram comparados aos previamente publicados no ISF3⁹⁻¹¹ e expressos em percentual anual de mudança (tabela 2). Para análise dos dados foram empregados testes não paramétricos, qui-quadrado ou teste exato de Fisher e fixou-se em 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade.

Resultados

A tabela 1 reúne os dados percentuais da prevalência dos sintomas de asma, rinite e eczema obtidos de AD de sete

centros brasileiros que participaram do ISF3, assim como os valores atuais, passados nove anos. Em cada centro foi feita a análise comparativa entre os valores obtidos nos dois estudos e os significativamente mais elevados foram identificados com asterisco.

Considerando-se os dados gerais, verificamos redução significativa da prevalência de sibilos alguma vez na vida, sibilos no último ano (asma ativa) e sibilos associados a exercício no decorrer desse período (tabela 1). Por outro lado, houve aumento significativo da prevalência de diagnóstico médico de asma, de tosse noturna, de sintomas nasais sem estar resfriado (rinite), de rinoconjuntivite e de eczema flexural (tabela 1). Quanto às variações percentuais anuais observamos queda de 0,41%/ano para a prevalência de sibilos alguma vez na vida e incremento de 0,6%/ano para o relato de tosse noturna (tabela 2). Para os sintomas nasais houve aumento de 0,68%/ano para rinite e de 0,55%/ano para rinoconjuntivite. Para eczema flexural o incremento anual foi de 0,08% (tabela 2).

Discussão

Ao analisarmos as taxas de prevalência observadas nos diferentes centros participantes deste estudo, decorridos nove anos do término do ISF3, verificamos comportamento distinto e variável. Em linhas gerais documentamos queda na prevalência de asma ativa e elevação da prevalência de rinite e rinoconjuntivite, assim como de eczema flexural (tabelas 1 e 2).

Com relação à asma e aos sintomas relacionados, verificamos que a queda da prevalência de asma ativa em parte foi decorrente da queda observada em Belém e Aracaju, apesar do incremento significativo ocorrido em São Paulo. Além disso, houve incremento significativo na prevalência de diagnóstico médico de asma, que oscilou entre 14,3% e 17,6%, em todos os centros, exceto Belém e Aracaju. Por outro lado, o número de episódios mais graves (distúrbio de fala) manteve-se inalterado, ao contrário do de sintomas inespecíficos, como tosse noturna, que aumentou (tabelas 1 e 2).

O que teria ocorrido nesse intervalo que seria capaz de explicar essas mudanças? Se analisarmos o período de 18 anos, desde a obtenção dos dados do ISF1, verificamos que o Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) do país aumentou, foi de 0,724 em 1993-4¹⁶ para 0,807¹⁷ em 2012. Esse aumento foi observado em todos os centros envolvidos, entretanto foi de forma mais acentuada nos das regiões Nordeste e Norte. Não houve correlação significativa entre os IDH e a taxa de prevalência de asma ativa, rinoconjuntivite ou eczema flexural quer em 2003 quer em 2012 (dados não apresentados). Esses dados são corroborados se considerarmos o Produto Interno Bruto, que teve o mesmo comportamento, foi de US\$ 3.040 em 1994 para US\$ 11.630 em 2012.^{18,19} Embora a melhoria do nível econômico do país tenha ocorrido, inferir a tal condição a mudança nas taxas de prevalência aqui observadas é frágil.

Por outro lado, a partir dos anos 2000, a asma passou a ser mais bem tratada, pois com a criação do Plano Nacional de Controle da Asma (PNCA) iniciou-se o financiamento dos medicamentos para a asma grave,²⁰ estendido em 2005 a pacientes com asma leve ou moderada.²¹ Em

Tabela 1 Prevalência de respostas afirmativas às questões de sintomas de asma, rinite e eczema do questionário escrito do International Study of Asthma and Allergies in Childhood de adolescentes de centros que participaram do Isaac fase 3 e do atual estudo

Questão	Belém		Recife ^a		Maceió ^a		Aracaju ^a		Belo Horizonte ^a		São Paulo ^a		Curitiba ^a		Geral	
	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012	2003	2012
	N = 1773	N = 3708	N = 2865	N = 1149	N = 2745	N = 3628	N = 3041	N = 3009	N = 3088	N = 2642	N = 3161	N = 2433	N = 3628	N = 3530	N = 20301	N = 20099
Sibilo alguma vez	43,1 ^b	38,7	37,8 ^b	32,9	29,5 ^b	25,2	33,2 ^b	25,4	47,3	45,5 ^b	44,6	43,7	40,7	39,8	38,8	35,5 ^b
Sibilos 12 meses	23,1 ^b	20,7	19,1	19,6	14,8	13,2	18,7 ^b	12,8	17,8	19,7	18,7	21,3 ^b	18,9	17,6	18,5	17,5 ^b
Prob. fala	5,0	6,0	4,1	7,0 ^b	5,0 ^b	3,5	6,8 ^b	3,6	4,8	5,0	2,9	4,4 ^b	3,1	4,5 ^b	4,5	4,7
Diag. asma	32,8 ^b	29,3	18,0	22,5 ^b	13,8	15,8 ^b	15,4 ^b	12,7	9,8	17,3 ^b	10,4	13,6 ^b	9,2	13,1 ^b	14,3	17,6 ^b
Sib. exercício	21,7	22,5	23,0	22,5	18,9 ^b	14,6	19,0 ^b	16,4	18,6	21,7 ^b	17,0 ^b	12,1	19,1	19,9	19,4	18,3 ^b
Tosse noturna	45,7	51,1 ^b	37,3	41,0 ^b	42,0	40,8	41,3 ^b	38,3	37,4	39,3	33,3	45,4 ^b	34,7	42,4 ^b	38,2	43,0 ^b
Sint. nasais 12m	47,4 ^b	44,2	35,8 ^b	26,3	26,4	38,8 ^b	25,6	29,9 ^b	26,1	34,1 ^b	27,4	49,9 ^b	39,2 ^b	31,6	31,8	37,2 ^b
Rinoconjuntivite	28,5	27,9	14,5	17,3 ^b	13,8	19,2 ^b	17,4 ^b	15,4	14,5	18,3 ^b	12,2	24,5 ^b	17,2	18,8	16,2	20,6 ^b
Sint. cutâneos	11,8	12,5	10,1	8,4	7,5	8,9 ^b	11,2 ^b	7,1	9,1	8,3	12,7 ^b	8,6	6,3	8,8 ^b	9,6	9,1
Eczema flexural	6,2	7,9 ^b	5,0	3,9	4,0	5,1 ^b	7,9 ^b	3,4	5,2	5,4	3,6	6,6 ^b	3,7	5,7 ^b	5,0	5,6 ^b

Prob. fala, sibilância tão intensa capaz de impedir dizer duas palavras seguidas nos últimos 12 meses; Diag. asma, asma diagnosticada por médico; Sib. exercício, sibilância durante exercício nos últimos 12 meses; Tosse noturna, tosse noturna sem estar resfriado nos últimos 12 meses; Sint. nasais 12m, espirros, coriza ou entupimento nasal alguma vez nos últimos 12 meses; Rinoconjuntivite, problema nasal com prurido e lacrimejamento ocular nos últimos 12 meses; Sint. cutâneos, rash cutâneo pruriginoso que aparece e desaparece nos últimos 12 meses; Eczema flexural, rash cutâneo pruriginoso que aparece e desaparece nos últimos 12 meses e em lugares característicos (dobras etc.); N, número de adolescentes.

^a Centro Oficial Isaac fase III.

^b Qui-quadrado: $p < 0,001$.

Tabela 2 Variação percentual por ano da prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema de adolescentes que responderam o questionário escrito do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) em centros que participaram do Isaac fase 3 e do atual estudo

Questão	Belém	Recife	Maceió	Aracaju	Belo Horizonte	São Paulo	Curitiba	Geral
Sibilos alguma vez	-0,63	-0,54	-0,61	-0,98	-0,20	-0,10	-0,10	-0,41
Sibilos último ano	-0,34	0,06	-0,23	-0,74	0,21	0,29	-0,14	-0,13
Distúrbio fala	0,14	0,32	-0,21	-0,40	0,02	0,26	0,16	0,03
Diagnóstico de asma	-0,50	0,50	0,29	-0,34	0,83	0,33	0,43	0,41
Sibilos com exercício	-0,11	-0,06	-0,61	-0,33	0,34	-0,54	0,09	-0,14
Tosse noturna	0,11	0,41	-0,17	-0,38	0,21	1,34	0,86	0,60
Sintomas nasais último ano	-0,46	-1,0	1,77	0,54	0,89	2,50	-0,84	0,68
Sintomas nasais e oculares	-0,09	0,31	0,71	-0,25	0,42	1,37	0,18	0,55
Sintomas cutâneos	0,10	-0,19	0,20	-0,51	-0,09	-0,46	0,28	-0,06
Eczema flexural	0,24	-0,12	0,16	-0,56	0,02	0,33	0,22	0,08

dezembro de 2010, foram aprovadas as normas de financiamento e execução do Componente Básico da Assistência Farmacêutica, que destinou ao programa de asma e rinite medicamentos do Elenco de Referência Nacional do Componente Básico da Assistência Farmacêutica.²² Certamente, esses fatos tornaram viáveis a criação de programas de atenção aos pacientes com asma, o que explicaria o aumento da prevalência de diagnóstico médico. Por esses pacientes terem acesso a tratamento era esperado maior controle da doença, revelado por redução da frequência de exacerbações graves, assim como de sintomas inespecíficos, observada em parte dos nossos AD. Com a introdução das diretrizes médicas e dos consensos sobre a asma houve maior difusão do conhecimento sobre a doença e com isso o termo asma passou a ser mais empregado por médicos e pacientes em substituição aos eufemismos usados, como bronquite e traqueobronquite.²³ Outra consequência foi a padronização de tratamento para asma, embora nem sempre baseada plenamente nas diretrizes nacionais ou internacionais.^{23,24}

Com relação à rinite e rinoconjuntivite, verificamos aumento da prevalência de ambas, na maioria dos centros envolvidos. Excluindo-se o fator econômico, outro que poderia estar envolvido nesse aumento seria a poluição ambiental. Em estudo anterior (ISF3), avaliamos 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, Santo André, Curitiba e Porto Alegre). Embora não tenhamos detectado um padrão característico entre os sintomas avaliados e um poluente do ar específico, constatamos haver relação entre a maior exposição a poluentes fotoquímicos e a prevalência ou risco elevados de sintomas de asma, rinite e eczema atópico.²⁵ Dos centros que participaram desse estudo, apenas São Paulo e Curitiba têm monitoramento dos poluentes atmosféricos desde o ISF3, o que nos permitiu constatar, em ambos os centros, melhoria da qualidade do ar nos últimos anos.²⁶⁻²⁹

Com o presente estudo verificamos que possivelmente a prevalência de asma ativa tenha atingido o seu patamar mais elevado e que vem se estabilizando. Seria esse fato decorrente da redução dos níveis de poluição atmosférica? Se sim, como explicar o aumento da prevalência de rinite, rinoconjuntivite e eczema flexural? As possíveis explicações

para esses achados ainda merecem novos estudos que sejam direcionados para esses desfechos primários.

Financiamento

Fapesp-Ppsus (Processo n.º 2009/53303-5).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

1. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering, Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
2. Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: Isaac Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet*. 2006;368:733-43.
3. Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac). *Thorax*. 2007;62:758-66.
4. Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) Phase Three. *Allergy*. 2009;64:123-48.
5. Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI. Isaac Phase Three Study Group Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from Isaac Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124:1251-8.
6. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8:483-91.
7. Hansen TE, Evjenth B, Holt J. Increasing prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema among schoolchildren: three surveys during the period 1985-2008. *Acta Paediatr*. 2013;102:47-52.
8. McNeill G, Tagiyeva N, Aucott L, Russell G, Helms PJ. Changes in the prevalence of asthma, eczema and hay fever in pre-pubertal children: a 40-year perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2009;23:506-12.

9. Mallol J, Solé D, Baeza-Bacab M, Aguirre-Camposano V, Soto-Quiros M, Baena-Cagnani C, et al. Regional variation in asthma symptom prevalence in Latin American children. *J Asthma*. 2010;47:644–50.
10. Solé D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF. Latin American Isaac Study Group Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children - Results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) Phase Three. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010;21:e127–36.
11. Solé D, Mallol J, Wandalsen GF, Aguirre V. Latin American Isaac Phase 3 Study Group Prevalence of symptoms of eczema in Latin America: results of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) Phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2010;20:311–23.
12. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. Isaac Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2005;9:10–6.
13. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Isaac) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8:376–82.
14. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol*. 2001;12:95–101.
15. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, 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. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12:34–41.
16. AT IDH - 1991-2005. Índice de Desenvolvimento Humano (IDH) Brasil, regiões e estados, 1991-2005 [acessado em 10 jan 2014]. Disponível em www.sef.sc.gov.br/sites/default/files/idh.1991-05.xls
17. Pnud - Programa das Nações Unidas para o Desenvolvimento - Ranking IDHM Municípios 2010 [acessado em 10 jan 2014]. Disponível em <http://www.pnud.org.br/atlas/ranking/Ranking-IDHM-Municipios-2010.aspx>
18. Gross National Income (GNI) by country: 2000 and 2008 [acessado em 16 jan 2014]. Disponível em <http://www.census.gov/compendia/statab/2011/tables/11s1347.pdf>
19. U.S. Census Bureau, Statistical Abstract of the United States: 2011; GNI per capita, Atlas method (current US\$) [acessado em 16 jan 2014]. Disponível em <http://data.worldbank.org/indicator/NY.GNP.PCAP.CD>
20. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T. Brazilian examples of programs for the control of asthma. *J Bras Pneumol*. 2008;34:103–6.
21. Rizzo JA. Disponibilidade dos medicamentos para asma e os direitos dos asmáticos. *Rev Bras Alerg Immunopatol*. 2006;29:142–3.
22. Amaral LM, Palma PV, Leite IC. Evolução das políticas públicas e programas de controle da asma no Brasil sob a perspectiva dos consensos. *J Bras Pneumol*. 2012;38:518–25.
23. Diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia para o Manejo da Asma - 2012. *J Bras Pneumol*. 2012;38:S1–46.
24. Gina Report 2014 [acessado em mai 2014]. Disponível em www.ginasthma.org
25. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Pastorino AC, Jacob CM, Gonzalez C, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2007;17:6–13.
26. Comportamento sazonal da poluição do ar em São Paulo - Análise de 14 anos de dados da RMSP e Cubatão - 1981 a 1994 [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em <http://www.cetesb.sp.gov.br/ar/qualidade-do-ar/31-publicacoes-e-relatorios>
27. Qualidade do ar no Estado de São Paulo 2012. São Paulo. Cetesb. 2013 [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em <http://www.cetesb.sp.gov.br/ar/qualidade-do-ar/31-publicacoes-e-relatorios>
28. Relatório da qualidade do ar na Região Metropolitana de Curitiba. Curitiba. Secretaria do Meio Ambiente e Recursos Hídricos. 2003 [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em <http://www.iap.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=639>
29. Relatório da qualidade do ar na Região Metropolitana de Curitiba. Curitiba. Secretaria do Meio Ambiente e Recursos Hídricos. 2009 [acessado em 20 dez 2013]. Disponível em <http://www.iap.pr.gov.br/modules/conteudo/conteudo.php?conteudo=639>