



## ARTIGO ORIGINAL

**Fatores de risco e evolução clínica da asma em crianças***Risk factors and clinical evolution of asthma in children*Inês C. Camelo-Nunes<sup>1</sup>, Dirceu Solé<sup>2</sup>, Charles K. Naspitz<sup>3</sup>**Resumo**

**Objetivo:** O objetivo deste estudo foi obter dados sobre a evolução clínica e os fatores de risco relacionados às manifestações de asma em crianças acompanhadas em nossa Disciplina de Alergia.

**Métodos:** O grupo asmático foi composto por 165 crianças (107 meninos e 58 meninas) com idades entre 3 e 14 anos. Todas as crianças eram atópicas e tinham "prick test" positivo para o *D. pteronyssinus*. O grupo controle foi composto por 40 crianças saudáveis (20 meninos e 20 meninas), de mesma faixa etária, sem história pessoal de asma ou outra doença atópica e com "prick test" negativo para o *D. pteronyssinus*. As mães foram entrevistadas para a obtenção de dados sobre: a) evolução clínica; b) história familiar de asma ou outra doença atópica; c) descrição do ambiente domiciliar.

**Resultados** 1) Em aproximadamente metade dos casos, os sintomas iniciaram-se no primeiro ano de vida. As mães não foram informadas sobre o diagnóstico naquela ocasião; 2) as infecções das vias aéreas superiores e a bronquiolite foram responsáveis pelo desencadeamento da primeira crise na maioria dos casos, e permaneceram os principais fatores precipitantes de crise durante o primeiro ano da doença, enquanto alérgenos, irritantes, sinusite, esforço físico e fatores emocionais foram os principais fatores desencadeantes para crianças entre 5 e 13 anos de idade; 3) as mudanças nas condições climáticas desencadearam crises durante toda a evolução da doença; 4) a asma não foi manifestação alérgica isolada, sendo a rinite alérgica a condição mais frequentemente associada; 5) história familiar de atopia (Risco Relativo (RR) = 2,40; intervalo de confiança de 95% (IC95%) = 1,60-3,50); asma na história materna (RR = 2,23; IC95% = 1,10-4,63) e presença de fumantes no domicílio (RR = 2,30; IC95% = 1,20-4,31) foram os principais fatores de risco para a manifestação de asma.

**Conclusões:** a) não houve diferenças entre meninos e meninas quanto aos aspectos evolutivos; b) a asma foi subdiagnosticada; c) a história familiar de atopia, a asma na história materna e a presença de fumantes no domicílio foram fatores de risco para a manifestação de asma.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(3): 151-160: asma, criança, fatores de risco, evolução, desencadeantes.*

**Abstract**

**Objective:** The purpose of this study was to obtain data on the clinical evolution and risk factors related to asthma in children followed as outpatients in our Division of Allergy.

**Methods:** The asthmatic group consisted of 165 children (107 boys, 58 girls), between the ages of 3 and 14 years. All children were atopic and had a positive skin prick test to *D. pteronyssinus*. The control group consisted of 40 healthy children (20 boys, 20 girls), within the same age range, without personal history of asthma or other atopic disease and with negative skin prick test to *D. pteronyssinus*. The mothers were interviewed to obtain data on: a) clinical evolution, b) family history of asthma or any other atopic disease, c) description of the house environment.

**Results:** 1) in approximately half of the cases symptoms started on the first year of life. Mothers were not informed of the condition at the time; 2) upper respiratory tract infections and bronchiolitis were responsible for triggering the first wheezing episode in most cases and remain the main precipitating factors in the first year of the disease whilst allergens, irritants, sinusitis, physical exertion and emotional factors were the main precipitating factors between the ages of 5 and 13; 3) changes in climatic conditions precipitated acute attacks throughout the evolution of the disease and; 4) asthma was not the only allergic manifestation, allergic rhinitis being the most frequent associated condition; 5) family history of atopy (Relative Risk (RR) = 2,40; 95% confidence interval (CI95%) = 1,60-3,50); maternal history of asthma (RR = 2,23; CI95% = 1,10-4,63) and the presence of smokers in the house (RR = 2,30; CI95% = 1,20-4,31) were the main risk factors for the manifestation of asthma.

**Conclusions:** a) there were no differences between boys and girls regarding the evolutionary aspects, b) asthma was underdiagnosed, c) family history of atopy, maternal history of asthma, and the presence of smokers in the house were risk factors for the manifestation of asthma.

*J. pediatr. (Rio J.). 1997; 73(3): 151-160: asthma, children, risk factors, evolution, triggers.*

**Introdução**

Asma é doença crônica comum na infância, causa importante de absentismo escolar e de limitação para os esportes e outras atividades<sup>1</sup>. Por ser de exteriorização clínica variável conforme a faixa etária, muitas vezes é subdiagnosticada<sup>2,3</sup>.

1. Mestre em Pediatria.

2. Professor Adjunto, Doutor e Chefe.

3. Professor Titular.

Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia - Depto. de Pediatria - Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Os “fatores de risco para uma doença” determinam o risco de sua manifestação, podendo atuar aumentando ou diminuindo a probabilidade de sua ocorrência<sup>4</sup>. Com relação à asma, os mais considerados relacionam-se ao meio ou às características individuais (fatores familiares e genéticos; atopia; hiper-reatividade brônquica (HB) e sexo masculino)<sup>5</sup>. História familiar de doença alérgica é muito mais freqüente entre alérgicos<sup>6,7</sup>. Existe relação complexa entre atopia e asma, porém, os mecanismos que a determinam, ainda não estão bem definidos<sup>2</sup>. A asma quase sempre é acompanhada de HB, embora não se conheçam as características temporais dessa associação<sup>2</sup>.

Infecções do trato respiratório<sup>2,8,9</sup>, exposição à fumaça de tabaco<sup>2,10-12</sup> e fatores climáticos<sup>13</sup> são os fatores de risco mais importantes relacionados ao meio ambiente. As infecções do trato respiratório inferior, tão comuns na infância, podem predispor ao desenvolvimento posterior de asma<sup>2,8</sup>, sobretudo a bronquiolite<sup>9</sup>. O tabagismo passivo também tem sido apontado e acredita-se que esse fator promova aumento na prevalência, incidência e morbidade da asma na infância<sup>2,10-12</sup>. Os fatores climáticos têm papel importante no recrudescimento das infecções respiratórias. Em climas úmidos, quedas bruscas da temperatura são acompanhadas de aumento na incidência de infecções respiratórias e maior difusão de alérgenos<sup>13</sup>.

A asma pode ser desencadeada ou agravada por múltiplos fatores, conforme a faixa etária. Os principais fatores desencadeantes ou agravantes das crises nas crianças são os alérgenos inaláveis, as infecções das vias respiratórias, as mudanças climáticas, a exposição à fumaça de tabaco e a outros irritantes, o exercício e fatores emocionais<sup>2</sup>. Os alérgenos inaláveis começam a ser incriminados como desencadeantes das crises de asma a partir da idade pré-escolar. O exercício constitui fator desencadeante das crises, principalmente em escolares e adolescentes<sup>13</sup>. Nos lactentes e crianças pequenas, é difícil avaliar o papel desempenhado pelas emoções. Assim, fatores emocionais têm sido mais referidos no desencadeamento e agravamento das crises de escolares e adolescentes<sup>4,14</sup>.

Foram objetivos do presente trabalho: analisar aspectos evolutivos da asma em crianças acompanhadas em Ambulatório de Alergia Pediátrica e avaliar, na população estudada, fatores de risco para o seu desenvolvimento e exacerbação aguda.

### Casuística e Métodos

Foram avaliadas 205 crianças, com idades entre 3 e 14 anos. Dessas, 165 com asma atópica constituíram o grupo Asmático (A), e as outras 40, não asmáticas e não atópicas, o grupo Controle (C). As crianças do grupo A eram acompanhadas no ambulatório de Alergia Pediátrica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP - EPM), no período de março de 1992 a dezembro de 1994. Essas

crianças foram selecionadas, de modo aleatório, segundo os seguintes critérios: a) acompanhamento regular no ambulatório de Alergia Pediátrica há, pelo menos, um ano; b) diagnóstico de asma há, pelo menos, um ano, independentemente da presença de outras manifestações alérgicas associadas<sup>4</sup>; c) teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo a pelo menos um alérgeno inalável de bateria padrão (*D. pteronyssinus*, *D. fariane*, extrato de poeira domiciliar e mistura de fungos - Ifidessa Aristegui ®).

As crianças do grupo C foram acompanhadas, no período de março a dezembro de 1994, nos ambulatórios de Pediatria Geral, de Adolescência e de Cirurgia Pediátrica do Departamento de Pediatria - UNIFESP - EPM. Todas referiam ausência de história pessoal, atual ou pregressa, de doença alérgica e apresentavam teste cutâneo de hipersensibilidade negativo para os alérgenos de bateria padrão. Foram avaliadas, aproximadamente, 100 crianças para a constituição desse grupo.

### Teste Cutâneo de Hipersensibilidade Imediata

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata foram realizados, pela técnica de puntura, na face volar do antebraço, empregando-se controles positivo e negativo. Foram considerados positivos aqueles com diâmetro da pápula, superior a 3mm.

### Questionário - Critérios e Definições

Em entrevista com as mães foi aplicado questionário padronizado. Nesse, foram utilizados os seguintes critérios e definições na obtenção e análise das respostas:

1- *Idade Atual, na Primeira Crise e à Época do Diagnóstico* - definidas como as idades (em meses) da criança, respectivamente, no dia da entrevista, por ocasião do primeiro episódio de sibilância e à época em que foi fornecido à mãe, pela primeira vez, o diagnóstico de “asma”; 2- *Fator Desencadeante da Primeira Crise* - questionou-se a existência de relação entre o primeiro episódio de sibilância e as infecções das vias aéreas superiores, broncopneumonia e bronquiolite; 3- *Número e Duração das Crises no Primeiro e no Último Ano da Doença* - considerou-se o número de crises que a criança apresentou e a duração (em dias) dessas crises nos primeiros e nos últimos doze meses da doença; 4- *Fatores Desencadeantes no Primeiro e no Último ano da doença* - foi avaliada a atuação, nos primeiros e nos últimos doze meses da doença, como desencadeantes das crises de asma de: a) fatores infecciosos: infecções das vias aéreas superiores, pneumonias e broncopneumonias (BCP), sinusites e febre; b) fatores climáticos: mudança climática, chuva, calor, umidade e frio; c) esforços físicos: correr e rir; d) alérgenos e irritantes inespecíficos: poeira doméstica e de rua, mofo, penas e pêlos de animais, fumaça de cigarro, perfumes, odores fortes, inseticidas, giz, roupas e cosméticos; e) fator emocional; 5- *Idade gestacional* (meses); 6- *Tempo de Aleitamento Natural Exclusivo* (meses); 7- *Antecedentes Pessoais Alérgicos* - investigou-se a presença de história pessoal, pregressa ou atual de: rinite, conjuntivite

e dermatite atópica. A conclusão da presença de antecedente pessoal para determinada doença alérgica exigiu, além do relato materno, confirmação médica; 8- *Antecedentes Familiares Alérgicos* - pesquisou-se a presença, nas histórias materna e paterna, de: asma, rinite alérgica, conjuntivite alérgica e dermatite atópica; 9- *Presença de Fumantes, Mofo e Animais no Domicílio*.

De maneira similar, as mães das crianças do grupo controle, após admissão de seus filhos no estudo, foram submetidas a questionário adaptado, semelhante ao aplicado ao grupo A, exceto pela ausência das questões referentes à caracterização das crises.

Para a análise dos resultados, foram aplicados testes não paramétricos: 1) Teste de Mann-Whitney para duas amostras independentes<sup>15</sup>; 2) Teste do Quiquadrado para tabelas 2X2<sup>15</sup>; 3) Teste Exato de Fisher<sup>15</sup>; 4) Teste G de Cochran<sup>15</sup>; 5) Teste de McNemar<sup>16</sup>. Em todos os testes fixou-se em 5% o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com um asterisco os valores significantes.

## Resultados

O grupo A foi formado por 107 meninos e 58 meninas (1,8:1), com idades variando entre 3 e 14 anos, e o C, por 20 meninos e 20 meninas de mesma faixa etária que A.

No grupo A, os meninos e as meninas não diferiram, de forma significativa, quanto às médias: das idades na primeira crise e à época do diagnóstico e do número de crises e da duração no primeiro e no último ano da doença (Tabela 1). Com relação aos fatores desencadeantes da primeira crise, observamos semelhança entre os sexos, com predomínio das infecções das vias aéreas superiores. Ressaltamos, ainda, o quadro de bronquiolite referido em cerca de 20% dos casos (Tabela 1).

**Tabela 1** - Crianças asmáticas segundo sexo e algumas características das crises

	Masculino	Feminino
<b>Idade na primeira crise (meses)</b>	26,0	21,4
<b>Fator desencadeante (%)</b>		
IVAS <sup>+</sup>	58,0	57,0
Bronquiolite	23,4	20,7
BCP <sup>++</sup>	0,2	0,3
Desconhecido	16,8	19,0
<b>Crises no primeiro ano</b>		
Número	17,0	16,8
Duração (dias)	3,9	4,1
<b>Idade ao diagnóstico (meses)</b>	81,6	82,4
<b>Crises no último ano</b>		
Número	13,4	16,3
Duração (dias)	3,6	3,4

IVAS = Infecção das Vias Aéreas Superiores

BCB = Broncopneumonia

Mann-Whitney Masculino x Feminino - Todos p > 0,05

Nas Tabelas 2 e 3 comparamos os vários fatores desencadeantes das crises (grupo A) quanto à frequência de sua ocorrência no primeiro e último ano da doença e sua atuação temporal (primeiro x último ano). Estudadas as frequências com que participaram no desencadeamento das crises os fatores climáticos, os alérgenos, os irritantes inespecíficos e o fator emocional (Tabela 2), vimos que: a) no primeiro ano da doença, para meninos e meninas, os fatores climáticos representados pelas “mudanças climáticas” foram os agentes mais comumente apontados e predominantes no desencadeamento das crises; b) no último ano da doença, as crises das crianças, independentemente do sexo, foram associadas aos alérgenos da poeira doméstica e de rua. A mudança climática, por sua vez, continuou a exercer papel relevante nesse período.

Ainda na Tabela 2, comparadas as atuações dos fatores climáticos, alérgenos e irritantes inespecíficos no desencadeamento das crises no primeiro e último ano da doença, para as crianças do sexo masculino e do feminino, no último ano, houve aumento significativo da participação dos fatores: poeira doméstica, poeira de rua, mofo, pelos de animais, fumaça de cigarro, perfumes, odores fortes, inseticidas, giz e fator emocional (p < 0,05).

Na Tabela 3, estudamos as frequências com que ocorreram os fatores infecciosos e os esforços físicos e vimos que a) no primeiro ano da doença, tanto entre os meninos quanto entre as meninas, os fatores infecciosos, representados pelas infecções das vias aéreas superiores (IVAS), foram os mais comumente implicados e predominantes no desencadeamento das crises; b) no último ano da doença, constatou-se predomínio das frequências do relato do “esforço físico correr” como sendo responsável pelo desencadeamento das crises, tanto entre os meninos como entre as meninas. Comparadas as atuações dos diversos agentes desencadeantes no primeiro e último ano da doença, vimos que independentemente do sexo, no último ano, houve aumento significativo das atuações dos seguintes elementos: sinusite, “esforço físico correr”, “esforço físico rir” (p < 0,05). Constatou-se diminuição, também significativa, das atuações dos quadros febris, das IVAS e das broncopneumonias, nesse período, tanto para os meninos, como para as meninas (p < 0,05) (Tabela 3).

Entre as doenças alérgicas associadas à asma, verificamos predomínio da rinite alérgica (100%) sobre as demais (conjuntivite 64,8%; dermatite atópica 18,8%), independentemente do sexo.

A média das idades gestacionais das crianças do grupo A foi 8,8 meses, sendo idêntica para os dois sexos. O mesmo ocorreu com relação às crianças controle (média de idade - 9 meses). A análise comparativa entre asmáticas e controles não relevou diferenças significantes. Não houve diferença significativa entre os grupos A e C quanto às frequências de parto prematuro (12,1% e 5%, respectivamente).

Com relação ao tempo de aleitamento natural exclusivo, a média de duração para as crianças do grupo A do sexo

**Tabela 2** - Crianças asmáticas dos sexos masculino e feminino segundo a atuação de fatores climáticos, alérgenos, irritantes inespecíficos e fator emocional no desencadeamento das crises, no primeiro ano (p/a) e no último ano (u/a) da doença

Desencadeantes	Masculino					Feminino				
	P/A		U/A		Mc NEMAR (P/A x U/A) (p)	P/A		U/A		Mc NEMAR (P/A x U/A) (p)
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Mudança climática (a)	101	94,4	98	91,6	0,1250	56	96,6	54	93,1	0,2500
Chuva (b)	30	28,0	28	26,2	0,2500	14	24,1	12	20,7	0,2500
Calor (c)	27	25,2	26	24,3	0,5000	14	24,1	12	20,7	0,2500
Umidade (d)	37	34,6	33	30,8	0,0625	20	34,5	17	29,3	0,1250
Frio (e)	49	45,8	45	42,1	0,0625	17	29,3	15	25,9	0,2500
Poeira doméstica (f)	49	45,8	107	100,0	0,0000*	27	46,6	57	98,3	0,0000*
Poeira de rua (g)	47	43,9	107	100,0	0,0000*	27	46,6	57	98,3	0,0000*
Mofo (h)	18	16,8	49	45,8	0,0000*	9	15,5	30	51,7	0,0000*
Pêlos de animais (i)	3	2,8	19	17,8	0,0000*	4	6,9	13	22,4	0,0019*
Penas de animais (j)	4	3,7	7	6,5	0,1250	1	1,7	5	8,6	0,0625
Fumaça de cigarro (l)	34	31,8	65	60,7	0,0000*	13	22,4	38	65,5	0,0000*
Perfumes (m)	21	19,6	63	58,9	0,0000*	14	24,1	43	74,1	0,0000*
Odores Fortes (n)	32	29,9	76	71,0	0,0000*	17	29,3	45	77,6	0,0000*
Inseticidas (o)	20	18,7	44	41,1	0,0000*	8	13,8	24	41,4	0,0000*
Giz (p)	5	4,7	23	21,5	0,0000*	4	6,9	16	27,6	0,0002*
Roupas (q)	5	4,7	10	9,3	0,0312	4	6,9	8	13,8	0,0625
Cosméticos (r)	0	0,0	3	2,8	0,1250	2	3,4	4	6,9	0,2500
Emocional (s)	2	1,9	23	21,5	0,0000*	1	1,7	25	43,1	0,0000*

\* p &lt; 0,05

**Teste G de Cochran**  
Gcrítico = 27,59

Masculino

P/A	U/A
Gcalc = 604,25* a > demais	Gcalc = 780,39* a; f; g > demais

**Teste G de Cochran**  
Gcrítico = 27,59

Feminino

P/A	U/A
Gcalc = 322,11 a > demais	Gcalc = 432,20* a; f; g > demais

feminino foi significativamente maior que a do sexo masculino (3,1 e 2,3 meses, respectivamente) ( $p < 0,05$ ). No grupo C, apesar da média de duração para as crianças do sexo feminino ter sido maior que para as do sexo masculino, essa diferença não atingiu nível de significância (3,5 e 2,9 meses, respectivamente). Comparados os grupos A e C, as médias dos tempos de aleitamento natural exclusivo, sem distinção de sexo, não diferiram significativamente (2,6 e 3,2 meses). O mesmo ocorreu com relação à frequência de aleitamento natural exclusivo (73,4% x 87,5% para A e C, respectivamente).

Com relação ao relato de doenças alérgicas na história familiar, observamos predomínio significativo entre as crianças do grupo A : 88,5% para A e 37,5% para C ( $p < 0,05$ ). Com relação às frequências de antecedentes de doença alérgica na história familiar das crianças asmáticas, os antecedentes alérgicos exclusivamente paternos foram significativamente menos apontados do que os maternos e do

que os maternos e paternos ( $p < 0,05$ ) (Tabela 4). Comparadas as frequências desse relato nas histórias exclusivamente materna ou exclusivamente materna e paterna, a presença de antecedentes alérgicos, exclusivamente nas histórias materna e paterna, foi significativamente menor do que na história exclusivamente materna ( $p < 0,05$ ) (Tabela 4).

Pela Tabela 5, comparados os grupos A e C, quanto às frequências de relato de antecedentes alérgicos na história materna, verificamos predomínio significativo desse relato entre as crianças do grupo A, bem como de asma ( $p < 0,05$ ). Quanto às frequências de relato de doença alérgica na história paterna, não observamos diferenças significativas entre os grupos (50,7% e 40% para A e C, respectivamente).

A presença de animais e mofo no domicílio foi frequente nos dois grupos avaliados, sem diferenças significativas

**Tabela 3** - Crianças asmáticas dos sexos masculino e feminino segundo atuação de fatores infecciosos e esforços físicos no desencadeamento das crises no primeiro ano (p/a) e no último ano (u/a) da doença

Desencadeantes	Masculino					Feminino				
	P/A		U/A		Mc NEMAR (P/A x U/A) (p)	P/A		U/A		Mc NEMAR (P/A x U/A) (p)
	N	%	N	%		N	%	N	%	
Febre (A)	28	26,2	0	0,0	0,0000*	12	20,7	0	0,0	0,0002*
Ivas <sup>+</sup> (B)	81	75,7	17	15,9	0,0000*	45	77,6	11	19,0	0,0000*
Bcp <sup>++</sup> (C)	26	24,3	9	8,4	0,0000*	16	27,6	5	8,6	0,0004*
Sinusite (D)	6	5,6	20	18,7	0,0000*	2	3,4	10	17,2	0,0039*
Correr (E)	19	17,8	50	46,7	0,0000*	8	13,8	23	39,7	0,0000*
Rir (F)	15	14,0	26	24,3	0,0004*	6	10,3	17	29,3	0,0004*

  

* p < 0,05	Teste G de Cochran				Teste G de Cochran			
	Masculino				Feminino			
	P/A		U/A		P/A		U/A	
	Gcalc = 161,58*		Gcalc = 307,23*		Gcalc = 104,14*		Gcalc = 173,13*	
	b > demais		e > demais		b > demais		e > demais	

+ IVAS = Infecção das Vias Aéreas Superiores    ++ BCP = Broncopneumonia

entre ambos (Tabela 6). Já a presença de fumantes no domicílio foi significativamente mais freqüente entre as do grupo A (p < 0,05) (Tabela 6).

**Tabela 4** - Crianças do grupo asmático segundo a presença de relato de doença alérgica nas histórias: só materna (M); só paterna (P); só materna e paterna (MeP)

História	Relato de Doença Alérgica			
	Sim	Não	Total	% Sim
Materna	72	74	146	49,3
Paterna	22	124	146	15,1
Materna e Paterna	52	94	146	35,6
<b>Total</b>	146	292	438	33,3

\* p < 0,05

**Teste do Quiquadrado**

X<sup>2</sup>calculado = 39,04\*      X<sup>2</sup>crítico = 5,99

Partição do Quiquadrado

X<sup>2</sup>crítico = 3,84

1ª partição: P x (M + MeP)

X<sup>2</sup>calculado = 32,88\*

P < M + MeP

2ª partição: M x MeP

X<sup>2</sup>calculado = 6,16\*

MeP < M

Os riscos relativos (RR) e intervalos de confiança (IC95%) para manifestação de asma associados aos fatores familiares e ambientais que foram relatados com freqüências significantes, nas histórias do grupo A, comparadas às do grupo C, foram: o relato de história familiar de alergia (RR=2,40; IC95% 1,60 - 3,50); o relato de asma na história materna (RR=2,23; IC95% 1,10 - 4,63); e a presença de fumantes no domicílio (RR=2,30; IC95% 1,20- 4,31).

**Discussão**

No presente estudo, avaliamos o perfil evolutivo da asma em crianças acompanhadas em serviço especializado. Tendo em vista a grande variabilidade na faixa etária das crianças estudadas e por tratar-se de estudo baseado na obtenção de dados, por vezes muito antigos, a possibilidade de vícios relativos à “memória evocativa” das mães existiu. Assim, nos casos em que permaneceu alguma dúvida e nos casos das crianças acompanhadas há mais tempo, recorremos à análise do prontuário. Essas crianças (107 meninos e 58 meninas) constituíram o grupo asmático (A). A sua admissão foi aleatória, à medida em que retornavam para consulta de controle e constatava-se, pelo menos, um ano de acompanhamento no serviço. Apesar disso, nesse grupo observamos predomínio do sexo masculino à semelhança do relatado em outros estudos<sup>17,18</sup>. Segundo alguns autores<sup>19,20</sup>, antes dos 14 anos, a prevalência de asma pode ser até duas vezes maior entre os meninos. Diferenças existentes entre a geometria das vias aéreas, conforme o sexo,

**Tabela 5** - Crianças dos grupos asmático (A) e controle (C), segundo relato positivo na história materna

Relato	Grupo		Quiquadrado
	Asmático (N=165)	Controle (N=40)	
Doença alérgica	124	9	A > C*
Asma	123	4	A > C*
Rinite	62	3	N.S.
Conjuntivite	39	2	N.S.
Dermatite	4	0	N.S.

\* p &lt; 0,05 N.S. = não significante

poderiam justificar essa maior prevalência, a qual predisporia os meninos, em frequência maior, a infecções de vias aéreas inferiores com sibilância e asma<sup>21,22</sup>.

Quanto à idade na primeira crise, é importante ressaltar que, para as mães das crianças asmáticas, a idade em que ocorreu a primeira crise de broncoespasmo marcou o início da doença. Assim, em nosso estudo, as crianças asmáticas, independentemente do sexo, manifestaram seus primeiros sintomas muito precocemente. Ao final do primeiro ano de vida, 48,5% delas já haviam tido sua primeira crise, e aos 2 e 3 anos, 70,3% e 82,4%, respectivamente, à semelhança do relatado por outros autores<sup>23,24</sup>. O início precoce da asma permanece não completamente explicado<sup>23</sup>. Alguns acreditam que as infecções virais, principalmente pelo vírus sincicial respiratório (VSR), podem ser as responsáveis pelo início precoce dos sintomas<sup>25</sup>. Welliver *et al.* (1980) aventaram a hipótese de que essas infecções atuariam como “gatilho”, precipitando crises por alérgenos. Em nosso estudo, a elevada proporção de crianças que manifestaram os primeiros sintomas antes do primeiro ano nos permite as seguintes suposições: a) por serem crianças com baixas condições socioeconômicas, vivendo em promiscuidade ambiental, é possível que tenham tido maiores chances de desenvolver, muito precocemente, IVAS, precipitando seus ataques de asma; ou b) é possível, ainda, que essa constatação traduza mudanças nos padrões de asma, com início mais precoce das manifestações. O início dos sintomas em idade mais avançada, acima dos 5 anos, ocorreu em apenas 10,3% das crianças, como relatado por outros autores<sup>23</sup>.

Os fatores mais comumente implicados no desencadeamento da primeira crise de asma foram as IVAS e a bronquiolite. Há muito é reconhecido o papel exercido pelas infecções virais das vias aéreas no desencadeamento ou agravamento das crises de asma<sup>2,18,25,27-29</sup>. Além de responsáveis pelas exacerbações do quadro de asma, as IVAS podem estar diretamente relacionadas ao primeiro episódio da doença<sup>13,30</sup>. Acredita-se, ainda, que as infecções virais, incidindo em idade precoce, podem ser responsabilizadas pelo início dos sintomas nas crianças predispostas a manifestar asma<sup>25</sup>. Além disso, a baixa incidência

de sibilância, acompanhando infecções virais em adultos, sugere que devam existir diferenças, relacionadas à idade, na resposta do hospedeiro às infecções virais<sup>29</sup>. Essa suspeita é confirmada pela existência de bronquiolite e laringite em crianças. Essas duas síndromes, a primeira causada, geralmente, pelo VSR, e a segunda, pelo vírus *parainfluenzae*, não são observadas em adultos infectados por esses dois vírus.

Ainda mais intrigante foi a demonstração por Welliver *et al.*<sup>26</sup> de que as crianças que desenvolvem essas duas síndromes produzem resposta IgE específica aos vírus, enquanto aquelas que são infectadas e que apresentam somente sintomas de vias aéreas superiores não a produzem. Esses autores sugeriram que a tendência de pacientes mais jovens produzirem anticorpos IgE a esses vírus constituía determinante importante no desenvolvimento de doença do trato respiratório inferior, atuando como deflagrador para o desencadeamento das crises por alérgenos.

Nenhuma das crianças do grupo A havia recebido a denominação de asmática antes da primeira consulta em nosso ambulatório, apesar de já terem sido avaliadas por pediatras e recebido terapia broncodilatadora anteriormente. Esse fato ocasionou demora no fornecimento de tal diagnóstico em média, para as crianças do sexo masculino e do feminino, de 55,6 meses e 61 meses, respectivamente, gerando seu subdiagnóstico<sup>1</sup>.

Várias condições podem justificar esse fato: a) receio, por parte dos pediatras e clínicos em geral, em fornecer à família o diagnóstico de asma (pode-se perguntar se tal receio estaria baseado na concepção, erroneamente estabelecida, de que a asma é uma doença mais grave e com pior prognóstico do que a “bronquite” ou a “bronquite alérgica”); b) refratariedade, por parte dos pais, em aceitar que seus filhos sejam portadores de “uma doença tão ruim e tão grave” e c) falta de conhecimento ou mesmo incapacidade, por parte dos médicos, de reconhecer e tratar adequadamente a asma.

No tocante ao número e duração das crises, nossos resultados vêm confirmar o risco que existe em classificar a gravidade da doença com base unicamente nesses aspectos. Até a realização do I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma<sup>3</sup>, utilizávamos os critérios de Pearlman & Bierman<sup>31</sup> para classificá-la, segundo sua gravidade. Assim, neste estudo, caso fôssemos classificá-la baseados somente no

**Tabela 6** - Crianças dos grupos asmático (A) e controle (C), segundo a exposição a alguns fatores ambientais

Fator	Grupo		Quiquadrado
	Asmático (N=165)	Controle (N=40)	
Animais	77	17	N.S.
Mofo	90	18	N.S.
Fumantes	75	8	A > C*

\* p &lt; 0,05 N.S. = não significante

elemento “número de crises/ano”, constante desses critérios, teríamos que a) no primeiro ano da doença, apenas 39% (65/165) seriam portadoras de formas leves; b) no último ano da doença, 24% (24/100) daquelas inicialmente classificadas como moderada, moderadamente grave ou grave continuariam do mesmo modo, apesar da redução significativa no número e duração das crises. Assim, acreditamos que a) o número e a duração das crises são elementos importantes para a classificação da gravidade da asma, embora não devam ser considerados isoladamente; b) o período intercrítico, a qualidade e a frequência com que são utilizadas as medicações e o prejuízo documentado nas atividades habituais do paciente são, também, elementos fundamentais na avaliação da gravidade do quadro de asma<sup>31</sup>.

As mudanças climáticas e as IVAS representaram os principais agentes desencadeantes das crises, no primeiro ano da doença, independentemente do sexo (Tabela 1). Nesse período, 82,4% das crianças asmáticas tinham até 5 anos de idade. Esses dados confirmam os de outros autores, segundo os quais, durante os primeiros 6 anos de vida, as IVAS são os principais fatores desencadeantes de crises<sup>13,28,32</sup> e à mudança climática se atribui um importante papel no recrudescimento dessas infecções<sup>13</sup>. Nos últimos doze meses da doença, 89,7% das crianças asmáticas tinham mais do que 5 anos de idade. Nesse período, os principais agentes implicados no desencadeamento das crises, independentemente do sexo, foram as poeiras doméstica e de rua e a mudança climática (Tabelas 2 e 3).

Segundo a maioria dos autores, após os 2 anos de idade e, principalmente, a partir do 4º ano de vida, ocorre a sensibilização aos alérgenos ambientais (geralmente à poeira e seus ácaros e menos frequentemente aos fungos e aos alérgenos de animais)<sup>13,30,32</sup>. Além disso, as mudanças climáticas em geral e, particularmente, as quedas bruscas da temperatura podem provocar maior dispersão de aeroalérgenos<sup>13,32</sup>. Com isso, a partir dessa idade, observa-se frequência maior de crises sendo desencadeadas por esses agentes<sup>13,30,32</sup>.

Comparadas as atuações dos diversos alérgenos no primeiro e no último ano da doença, vimos que houve aumento da participação da poeira doméstica e de rua, dos pêlos e penas de animais e do mofo, independentemente do sexo (Tabela 2). Por outro lado, constatamos diminuição da participação dos fatores infecciosos: febre, IVAS e broncopneumonia (Tabela 3). Tais observações reforçam a idéia, universalmente aceita, de que os fatores infecciosos são importantes desencadeantes das crises nas crianças mais jovens (lactentes e pré-escolares) e os alérgenos passam a assumir papel decisivo à medida que essas crianças crescem (maiores de 5 a 6 anos) e se tornam sensíveis.

Prosseguindo na análise dos resultados, vimos que, no último ano, houve aumento dos efeitos de alguns irritantes inespecíficos, como fumaça de cigarro, perfumes e outros odores fortes, inseticidas e giz (Tabela 2). Uma vez que a exposição involuntária a esses irritantes, notadamente à

fumaça de tabaco, produz efeitos deletérios sobre a saúde pulmonar das crianças desde o início da vida<sup>12</sup>, é lícito supormos que tais observações traduzam apenas um aprimoramento, por parte das mães, no reconhecimento da atuação desses desencadeantes.

Os esforços físicos, por sua vez, revelaram-se mais atuantes no desencadeamento das crises no último ano da doença (Tabela 3). Na realidade, é necessário que a criança tenha idade suficiente para praticar atividades físicas e, então, torna-se possível detectar seus efeitos no desencadeamento das crises. Vários autores que estudam a asma induzida por exercício afirmam que sua ocorrência é maior em crianças, variando de 11% a 90%<sup>13,33</sup>.

O fato de, em vários pacientes, a sinusite e a asma frequentemente coexistirem é bastante conhecido<sup>34</sup>. Além disso, têm-se acumulado evidências de que a sinusite seria importante fator desencadeante das crises de asma<sup>2,34</sup>. Em nosso estudo, ao avaliarmos o papel desempenhado pela sinusite, vimos que houve aumento de sua atuação, no último ano da doença, provavelmente decorrente de maior acurácia diagnóstica (Tabela 3). Assim, a sinusite poderia estar desencadeando as crises desde o início da doença, mas a suspeita diagnóstica teria sido mais intensa a partir do tratamento com especialistas.

O fator emocional no desencadeamento das crises foi mais evidente no último ano da doença (Tabela 2). Nesse período, 89,7% das crianças tinham idade superior a 5 anos. Tal fator tem sido implicado, de modo mais claro, no desencadeamento das crises de escolares e adolescentes<sup>4,13,14</sup>.

Ainda com relação às participações das IVAS, constatamos que sua atuação, no último ano da doença, diminuiu (Tabela 3). Entretanto, a freqüente associação desses quadros com rinite alérgica pode dificultar o seu reconhecimento.

Segundo alguns, as “alergias em geral” são importantes marcadores da atopia, associando-se, freqüentemente, à asma, em todas as faixas etárias, independentemente do sexo<sup>10,17,23</sup>. Estudos, em adultos, demonstraram a coexistência de rinite alérgica em 29% a 57% dos asmáticos<sup>6,35</sup>. Nas crianças, por sua vez, a rinite alérgica pode associar-se, mais freqüentemente, à asma, variando entre 40% a 60% das crianças asmáticas<sup>23,36</sup>.

Quanto à associação rinite-asma, alguns estudos demonstram ainda que cerca de 29% dos pacientes com rinite, que apresentam aumento da reatividade brônquica após teste de broncoprovocação, relatam história pessoal, atual ou pregressa, de asma<sup>37</sup>. O aumento da HB na rinite alérgica pode ser conseqüente da exposição ambiental aos aerolérgenos, com reações mediadas por IgE, atuando sobre as vias aéreas inferiores de modo, muitas vezes, insuficiente para causar sintomas perceptíveis<sup>29</sup>.

Vários investigadores demonstraram que pacientes com rinite alérgica que nunca haviam manifestado sintomas de asma, após inalação de alérgeno apropriado em laboratório, apresentaram alterações típicas de uma crise aguda de

asma<sup>29</sup>. Por que esses pacientes respondem ao alérgeno inalado, em laboratório, mas não após exposição ambiental natural, não está plenamente esclarecido. Admite-se que a quantidade de alérgeno encontrada em condições naturais seja bastante inferior à utilizada em experimentos laboratoriais. Assim, é possível que a capacidade de manifestação da resposta clínica na presença de níveis inferiores de alérgeno dependa da existência prévia de reatividade anormal da via aérea<sup>38</sup>.

Neste estudo, ao compararmos as histórias familiares dos grupos A e C, constatamos, no grupo A, a existência de associação significativa entre asma na criança e presença de relato de doença alérgica na história familiar e de asma na história materna. De maneira geral há freqüências elevadas de relato de doença alérgica, na história familiar de crianças atópicas<sup>6,17</sup>.

Para os demais fatores familiares estudados (doença alérgica na história paterna e rinite, conjuntivite ou dermatite na história materna), os grupos A e C não diferiram de forma significativa (Tabela 5). A baixa freqüência do relato de doença alérgica nas histórias paternas pode ser justificada por: a) as mães não terem conhecimento suficiente das histórias clínicas de seus maridos. Com isso, a expressão dos antecedentes alérgicos nas histórias paternas teria sido prejudicada; ou b) o conhecimento das mães ser satisfatório e nossos resultados estarem expressando, de fato, a maior influência materna na hereditariedade da asma.

A análise dos antecedentes familiares revelou ainda risco significativamente maior para a manifestação de asma na presença de relatos de doença alérgica na história familiar e asma na história materna, à semelhança do observado por outros autores<sup>6,39,40</sup>.

O modelo exato de transmissão genética da asma permanece desconhecido. Nosso estudo não teve por objetivo determinar a via genética específica, porém, os resultados fornecem alguns indícios quanto à inter-relação entre atopia e asma nos pais e o desenvolvimento de asma nas crianças. A presença do relato de asma, na história materna e de atopia na história familiar foram fatores significativamente preditivos da asma na infância. Tal achado reafirma a observação de que a asma ocorre em famílias<sup>41</sup> e pode ser herdada como parte de suscetibilidade alérgica geral<sup>42</sup>.

A presença de doença alérgica na história familiar foi mais fortemente preditiva da manifestação de asma na criança, do que a presença de asma na história materna. Tais observações são contrárias às de outros estudos demonstrando que, embora a presença de atopia na história dos pais possa aumentar a probabilidade da expressão de asma nos filhos, essa presença, por si só, não significa risco tão grande quanto a presença de asma na história de um dos pais<sup>6,42,43</sup>. Incluímos entre os antecedentes familiares somente os dados referentes aos pais das crianças devido aos seguintes fatores: a) maior importância e influência atribuída a eles na hereditariedade da asma; b) maior interesse, de nossa parte, na avaliação específica da atuação dos antecedentes maternos e paternos na gênese da asma; c) grande

complexidade de inter-relações, acompanhada de possibilidades de erros de interpretação que representaria, nessa etapa do estudo, a inclusão dos dados referentes aos outros familiares.

Poucos estudos avaliaram a relação entre idade gestacional e asma. Bertrand et al.<sup>44</sup> compararam crianças com idades entre 7 e 12 anos, nascidas prematuramente e que haviam manifestado síndrome do desconforto respiratório (SDR), com outras, também nascidas prematuramente, porém, sem história de SDR. Verificaram, entre as com SDR, alterações em volumes e fluxos pulmonares e HB, e entre as sem SDR, apenas HB. Assim, sugerem a existência de possível relação entre HB e prematuridade. Entre nós, Bezerra<sup>45</sup>, ao comparar “bebês chiadores” a normais, verificou que entre os “bebês chiadores” houve predomínio de nascimentos prematuros. Demonstrou, ainda, que a prematuridade associava-se a risco, significativamente maior, para a manifestação de sibilância nesses bebês. O mesmo ocorreu com Lechuga et al.<sup>46</sup>. Acreditamos que conclusões mais precisas a esse respeito necessitem de maiores informações quanto ao uso de oxigenioterapia no período neonatal, à existência ou não de sofrimento fetal e quanto ao peso da criança ao nascimento.

À semelhança de outros autores, não documentamos efeito protetor do aleitamento natural exclusivo sobre a manifestação de asma<sup>19</sup>. Kramer<sup>47</sup> revisou trabalhos realizados com intuito de avaliar o efeito protetor do leite materno sobre a manifestação de doenças alérgicas. Verificou que nove deles referiam tal efeito e 12 não. Apesar disso, a importância do aleitamento natural, no início da vida, é inquestionável. Desde o começo do século, sabe-se que o leite materno protege lactentes contra infecções gastrointestinais e respiratórias. Do ponto de vista da atopia, sua importância reside, fundamentalmente, no fato de proteger os lactentes contra doenças alérgicas do sistema gastrointestinal<sup>30</sup>.

A presença de animais no domicílio é considerada fator de risco para a manifestação de asma<sup>10</sup>. Assim, surpreendeu-nos o fato de que somente alguns estudos tenham procurado indagar sobre sua presença<sup>10,19,48</sup>. Além disso, em todos eles, à exceção do de Braback et al.<sup>48</sup>, não houve associação entre a presença de animais no domicílio e a incidência da asma. De maneira similar, comparados os grupos A e C quanto à presença de animais no domicílio, não encontramos diferenças significantes entre os dois (Tabela 5). Por outro lado, frustou-nos perceber que a proporção das crianças asmáticas que continuavam, à revelia de constantes orientações em contrário, expostas a esse fator permanecia bastante elevada (46,7%).

Os alérgenos dos fungos, sabidamente, podem provocar reações alérgicas em indivíduos suscetíveis<sup>2</sup>. Em nosso estudo, não foi possível constatar a associação entre exposição e asma, uma vez que as freqüências de relato da presença de mofo no domicílio foram igualmente elevadas nos dois grupos (Tabela 6). Assim, julgamos lícito afirmar que tais observações, ao contrário de excluírem a importân-



cia do mofo como fator de risco para a asma, revelam as precárias condições ambientais em que vive a maioria das crianças atendidas em nosso hospital.

Constatamos frequência significativamente maior da presença de fumantes nos domicílios das crianças asmáticas (Tabela 6). Além disso, tal presença associou-se, de forma significativa, a risco maior de manifestação de asma nas crianças. São conflitantes as evidências da associação entre asma e tabagismo passivo infantil. Alguns autores confirmam essa associação<sup>10-12</sup>, outros não<sup>17,19</sup>. Apesar disso, a maioria deles tem relacionado a exposição involuntária à fumaça do cigarro com aumento na prevalência, incidência e morbidade da asma na infância<sup>2</sup>. Neste estudo, optamos por considerar a presença de fumantes no domicílio como sinônimo da “presença de mãe, pai, ou de qualquer pessoa que convivesse com a criança e que fumasse no interior do domicílio” porque, em nossa população a) é comum as crianças permanecerem sob cuidados de terceiros (tias, irmãos, avós, vizinhos etc.) para que suas mães possam trabalhar; b) nem sempre pais, mães e filhos habitam na mesma residência; c) é bastante freqüente, em única residência, a presença de outras pessoas, além dos pais, habitando e convivendo com as crianças.

Concluindo, vimos que, em nosso meio: a) a asma predomina no sexo masculino, com início precoce de manifestações, sendo as IVAS e a bronquiolite os fatores mais implicados no desencadeamento da primeira crise; b) existe demora no fornecimento do diagnóstico de asma; c) meninos e meninas não diferem de forma significativa quanto aos aspectos evolutivos analisados; d) as análises isoladas do número e da duração das crises não são critérios adequados e fidedignos na determinação da gravidade da doença; e) a asma não é manifestação alérgica isolada; f) a atuação dos diversos desencadeantes estudados depende da idade da criança; g) mudanças climáticas atuam no desencadeamento das crises durante toda a infância; h) até os 5 anos de idade, as IVAS são importantes desencadeantes de crises; i) a partir dos 5 anos alérgenos, irritantes inespecíficos, esforços físicos, sinusite e fator emocional exercem papel relevante no desencadeamento das crises; j) as presenças de história familiar de atopia; história materna de asma e de fumantes no domicílio são fatores de risco para a manifestação de asma.

### Agradecimentos

Agradecimento especial aos Profs. Neil Ferreira Novo e Yara Juliano, da Disciplina de Bioestatística do Depto. de Medicina Preventiva da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, pelo assessoramento na análise estatística.

### Referências bibliográficas

1. Speight AN, Lee, DA, Hey EN. Underdiagnosis and undertreatment of asthma in childhood. *Br Med J* 1983; 286:1253-6.
2. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/WHO workshop. Geneva, WHO, 1995. 176p. (NHI Offset Publication, 95-3659).
3. Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia; Sociedade Brasileira de Pediatria; Sociedade Brasileira de Pneumologia. I Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. São Paulo: BG-Cultural, 1994. 42p.
4. Ellis EF. Asthma in infancy and childhood. In: Middleton Jr. E, Reed CE, Ellis EF, Adkinson Jr. NF, Yunginger JW, ed. *Allergy: principles and practice*. 3ª ed. St. Louis: CV Mosby, 1988. p.1037-62.
5. Coultas DB, Samet JM. Epidemiology and natural history of childhood asthma. In: Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspitz CK, ed. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker, 1987. p.31-57.
6. Dold S, Wsjt M, Von Mutius E, Reitmeier P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Childh* 1992; 67:1018-22.
7. Ownby DR. Environmental factors versus genetic determinants of childhood inhalant allergies. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86:279-87.
8. McConnochie KM, Mark JD, McBride JT et al. Normal pulmonary function measurements and airway reactivity in childhood after mild bronchiolitis. *J Pediatr* 1985; 107:54-8.
9. McConnochie KM, Roghmann KJ. Bronchiolitis as a possible cause of wheezing in childhood: new evidence. *Pediatrics* 1984; 74:1-10.
10. Infante-Rivard C. Childhood asthma and indoor environmental risk factors. *Am J Epidemiol* 1993; 137:834-44.
11. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992; 89:21-6.
12. Young S, Le Souëf PN, Geelhoed GC et al. The influence of a family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N Engl J Med* 1991; 324:1168-73.
13. Lee TH. Precipitating factors of asthma. *Br Med Bulletin* 1992; 48:168-78.
14. Mok J, Levison H. The wheezing infant. In: Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspitz CK, ed. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker, 1987. p.159-81.
15. Siegel S. *Estadística no paramétrica*. 2ª ed., México: Trillas, 1975. 346p.
16. Remington RD, Schork MA. *Statistics with applications to biological and health sciences*. New Jersey: Hall, Englewood Cliffs, 1970. 418p.
17. Sherman CB, Tosteson TD, Tager IB, Speizer FE, Weiss ST. Early childhood predictors of asthma. *Am J Epidemiol* 1990; 132:83-95.
18. Sologuren MJJ. Alguns aspectos da história natural e dos fatores precipitantes da crise de asma em crianças. *Rev Bras Alerg Imunol* 1992; 15:5-12.
19. Horwood LJ, Fergusson DM, Hons BA, Shannon FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics*, 1985; 75:859-68.

20. Schachter EN, Doyle CA, Beck GJ. A prospective study of asthma in a rural community. *Chest* 1984; 85:623-30.
21. Doershuk CF, Fisher BJ, Matthews LW. Specific airway resistance from the perinatal period into adulthood: alterations in childhood pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1974;109:452-7.
22. Taussig LM. Maximal expiratory flows at functional residual capacity: a test of lung function for young children. *Am Rev Respir Dis* 1977; 116:1031-8.
23. Schuhl JF, Alves da Silva I, Toletti M, Telaine A, Prudente I, Holgado D. The prevalence of asthma in schoolchildren in Montevideo, Uruguay. *Allergol Immunopathol* 1989; 17:15-9.
24. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. Natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Childh* 1991; 66:1050-3.
25. Pattemore PK, Johnston SL, Bardin PG. Viruses as precipitants of asthma symptoms. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:325-36.
26. Welliver RC, Kaul TN, Ogra PL. The appearance of cell bound IgE in respiratory tract epithelium after respiratory syncytial virus infection. *N Engl J Med* 1980; 303:1198-202.
27. Bjornsdottir US, Busse WW. Respiratory infections and asthma. *Med Clin Nor Am* 1992; 76:895-915.
28. Mertsola J, Ziegler T, Ruuskanen O, Vanto T, Koivikko A, Halonen P. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1990; 66:124-9.
29. Eggleston PA. Upper airway inflammatory diseases and bronchial hyperresponsiveness. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81:1036-41.
30. Meltzer EO, Orgel HA, Welch MJ, Kemp JP. Nonpharmacologic approaches to the management of asthma. In: Tinkelman DG, Falliers CJ, Naspitck CK, ed. *Childhood asthma: pathophysiology and treatment*. New York: Marcel Dekker, 1987. p.281-326.
31. Pearlman DS, Bierman CW. Asthma: bronchial asthma, reactive airways disorder. In: Bierman CW, Pearlman DS, ed. *Allergic disease in infancy, childhood and adolescence*. Philadelphia: Saunders, 1980. p.581-604.
32. Martorell A, Sans J, Alvarez V. Hiperreatividade bronquial en la infancia. *An Esp Pediatr* 1993; 39:116-24.
33. Sano F, Solé D, Oliveira Filho J, Soares FJP, Naspitck CK. Avaliação cardiorrespiratória em crianças asmáticas: asma induzida por exercício. *Rev Bras Alerg Immunol* 1988; 11:74-8.
34. Oliveira CAA. Sinusite e hiper-reatividade brônquica. São Paulo, 1994. [Tese - Mestrado - Escola Paulista de Medicina]
35. Broder I, Higgins MW, Mathews KP, Keller JB. Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community, Tecumseh, Michigan. IV. Natural History. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54:100-10.
36. Roorda RJ, Gerritsen J, Van Aalderen WMC, Knol K. Influence of a positive family history and associated allergic diseases on the natural course of asthma. *Clinical and Experimental Allergy* 1992; 22:627-34.
37. Deal EC, McFadden ER, Ingram RH, Breslin FJ, Jaeger JJ. Airway responsiveness to cold air and hyperpnea in normal subjects and those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:621-8.
38. Platts-Mills TAE, Tovey ER, Mitchell EB, Mozarro H, Noek P, Wilkins SR. Reversal of bronchial hyperreactivity during prolonged allergen avoidance. *Lancet* 1982; 2:675-8.
39. Luoma R, Koivikko A, Viander M. Development of asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis by the age of five years. *Allergy* 1983; 38:339-46.
40. Magnusson CGM. Cord serum IgE in relation to family history and as a predictor of atopic disease in early infancy. *Allergy*, 1988; 43:241-51.
41. Marsh DG, Meyers DA, Bias WB. The epidemiology and genetics of atopic allergy. *N Engl J Med* 1981; 305:1551-9.
42. Sibbald B, Horn MEC, Brain EA, Gregg I. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax* 1980; 35:671-4.
43. Edfors-Lubs ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971; 26:249-85.
44. Bertrand JM, Riley SP, Popkin J, Coates AL. The long-term pulmonary sequelae of prematurity: the role of familial airway hyperreactivity and the respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1985; 312:742-5.
45. Bezerra VMD. Análise de fatores de risco intrínsecos e extrínsecos na síndrome do "bebê chador". Campinas, 1989. [Tese - Mestrado - Universidade Estadual de Campinas - Faculdade de Ciências Médicas].
46. Lechuga LM, Ocampo FA, Peimbert ER. Valoración de algunos factores pré, neo y postnatales en el niño asmático. *Allergía Mex* 1973; 21:45-57.
47. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy. *J Pediatr* 1988; 122:181-90.
48. Braback L, Kalvesten L, Sundstrom G. Prevalence of bronchial asthma among schoolchildren in a Swedish District. *Acta Pediatr Scand* 1988; 77:812-5.

Endereço para correspondência:

Dr. Dirceu Solé  
Av. Paes de Barros, 844 - apto. 61  
CEP 03114-000 - São Paulo - SP  
Fax (011) 570.1590