

Asma em crianças dos 6 aos 9 anos. Um estudo populacional em duas cidades portuguesas (Porto e Viseu)*

HENRIQUE BARROS**, CALOS PEREIRA**, PEDRO MATEUS**

RESUMO

Objectivo: Quantificar a prevalência de asma em crianças com idades compreendidas entre os seis e os nove anos de idade, residentes no Porto e em Viseu, duas cidades com características geográficas e sociais distintas, e avaliar o peso de diferentes factores de risco individual e o efeito de potenciais determinantes do ambiente na distribuição da doença.

Participantes e Métodos: Desenvolveu-se um estudo transversal avaliando uma amostra aleatória de 3022 crianças matriculadas nas escolas primárias públicas das cidades de Viseu e Porto. A informação foi obtida através de um questionário auto-aplicado respondido pelos pais ou encarregados de educação de 897 crianças da cidade de Viseu e 2505 do Porto, tendo 3022 idades entre os 6 e 9 anos. Para o cálculo da prevalência, durante a vida ou no último ano, foi considerada a presença de asma quando havia episódios de dispneia e pieira na ausência de infecção respiratória.

Resultados: A prevalência de asma foi mais elevada no Porto que em Viseu, durante a vida (13,2% vs. 9,8%, $p=0,01$) e no último ano (7,7% vs. 5,4%, $p=0,03$). Igualmente, no Porto, observou-se uma variação significativa na prevalência de acordo com a freguesia de residência da criança, entre 8,3% em Miragaia e 28,6% em Cedofeita (no sexo masculino), e 1,8% em Nevogilde e 29,4% em Miragaia (no sexo feminino, durante a vida). Em ambas as cidades observaram-se prevalências superiores no sexo masculino e uma tendência para a prevalência crescer com a diminuição do estatuto social e económico, com a humidade na residência, o tabagismo materno durante a gravidez ou a exposição passiva a fumo de cigarro no domicílio, e ainda uma prevalência significativamente superior em crianças com história materna de asma, que

nasceram com baixo peso ou foram expostas a oxigenioterapia no período neonatal. Mesmo após considerar o efeito dessas variáveis, residir em Viseu associava-se a menor probabilidade de apresentar asma, quer durante a vida (OR=0,62; IC 95%: 0,46-0,85) quer no último ano (OR=0,60; IC 95%: 0,40-0,89).

Conclusão: O presente estudo mostrou que as crianças de Viseu apresentavam um risco de doença cerca de 40% inferior às do Porto e reforça a necessidade de procurar factores ambientais que expliquem esta variação, uma vez que era entre as crianças não expostas aos factores clássicos de risco, como a humidade na casa, a história materna de asma ou a exposição a fumo passivo, que se observaram as diferenças significativas nas prevalências entre as duas cidades.

SUMMARY

ASTHMA IN 6 TO 9 YEAR OLD CHILDREN. A POPULATION BASED STUDY IN TWO PORTUGUESE TOWNS (PORTO E VISEU)

Objective: To estimate life and last year prevalence of asthma in 6 to 9 year old children living in Porto and Viseu, two Portuguese towns with different geographical and social characteristics, and to evaluate the role of individual risk factors and potential environmental determinants in disease distribution.

Participants and methods: A random sample of 3022 children aged 6 to 9 years studying in Porto and Viseu public elementary schools was evaluated. Data was obtained using a self-administered questionnaire completed by the children parents or tutors. Asthma was considered when dyspnea and wheezing was present in the absence of upper respiratory infections.

Results: Asthma prevalence was higher in Porto than Viseu, both considering ever (13.2% vs. 9.8%, $p=0.01$) or last 12 months asthma (7.7% vs. 5.4%, $p=0.03$). Also, in Porto, a significant variation was observed

* Trabalho financiado pela Comissão de Fomento da Investigação em Cuidados de Saúde do Ministério da Saúde - PI40/97

** Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto

among city departments of children residence, from 8.3% in Miragaia to 28.6% in Cedofeita, in boys, and from 1.8% in Nevogilde to 29.4% em Miragaia, in girls, regarding life prevalence. In both towns asthma prevalence was higher in males, and a significantly increasing prevalence was observed with decreasing social class, increasing house dampness, maternal cigarette smoking during pregnancy or number of household smokers. The asthma prevalence was also significantly higher when a maternal history of asthma was present, in low birth weight children or when neonatal oxygen therapy was required. After adjustment for the effect of those significant variables, living in Viseu was associated with a higher probability of asthma, both during life (OR=0.62; IC 95%: 0.46-0.85) and in the last year (OR=0.60; IC 95%: 0.40-0.89).

Conclusion: The present study showed that children living in Viseu presented a 40% lower risk of asthma, and stresses the need for searching environmental factors that could explain these differences, once it was only among children not exposed to classic risk factors (home dampness, maternal history of asthma, in-utero or household exposure to tobacco smoking) that statistically significant differences in asthma prevalence were observed between towns.

INTRODUÇÃO

Existe internacionalmente um interesse crescente pela epidemiologia da asma, que resulta da preocupação com as alterações aparentes nos indicadores de mortalidade e morbidade associados com a doença, e da necessidade de integrar desenvolvimentos fundamentais na compreensão dos fenómenos patológicos subjacentes à doença ou a evolução ocorrida no seu tratamento.^{1,2}

Embora sejam bem conhecidos os factores precipitantes dos episódios agudos permanecem por identificar com segurança os factores subjacentes à ocorrência da asma. Como aconteceu na investigação de outras doenças, nomeadamente o cancro ou as doenças cardiovasculares, também em relação à asma é fundamental poder comparar as suas prevalência e incidência em diferentes regiões e períodos de tempo, fazendo ressaltar as causas da doença e a compreensão para as tendências na sua frequência a partir da diversidade qualitativa e quantitativa das exposições identificadas. Têm sido descritos aumentos na prevalência da asma nos mais diversos países³⁻²⁶ e há também evidências, que exigem documentação inequívoca e explicação, que sustentam estar a crescer a prevalência de asma mais grave.²⁷

Os estudos epidemiológicos contribuíram para esclarecer algumas destas questões mas estão reconhecidamente afectados por limitações na coerência e no carácter sistemático com que abordaram os problemas. Embora exista um número muito largo de estudos que avaliaram a prevalência da asma, a maior parte das vezes

fizeram-no na ausência de instrumentos padronizados, com validade e reprodutibilidade reconhecidas, que permitissem comparações internacionais ou entre regiões nacionais. Muito das variações observadas resulta da diversidade na definição operacional de asma e nas técnicas de mensuração, impedindo uma síntese coerente dos resultados.²⁸ Estas limitações foram essencialmente ultrapassadas com o esforço cooperativo internacional que resultou em dois grandes inquéritos epidemiológicos, o European Respiratory Health Survey, que avaliou a asma em adultos e o International Study of Astma and Allergies in Childhood, delineado para descrever a prevalência de asma em crianças.^{29,30} Contudo, são de esperar diferenças reais nas prevalências de asma quer entre países quer entre regiões, uma vez que a doença parece resultar da interacção complexa entre factores de natureza genética e ambiental, em que predominam factores individuais, como os demográficos, os sociais e os económicos, e factores de grupo, como as características de exposição meteorológica ou da qualidade do ar exterior.

Em Portugal, apesar de um conjunto já razoável de investigações e da participação em investigações cooperativas internacionais,^{31,32} continuam por conhecer com a necessária extensão as componentes descritiva e analítica da epidemiologia da asma baseados em amostras populacionais, por oposição aos estudos de epidemiologia clínica centrados em amostras de doentes. Em 1994, avaliando uma larga amostra de milhares de adolescentes escolarizados, com 12 a 19 anos de idade, residentes nas capitais de distrito do continente português, pudemos demonstrar uma marcada variação regional da prevalência de asma, que tendia a crescer do interior para o litoral e do norte para o sul, para a qual não foram procuradas as explicações.³³

Com o presente estudo pretendeu-se quantificar a prevalência de asma em crianças com idades compreendidas entre os seis e os nove anos de idade, residentes em duas cidades com características geográficas e sociais distintas, e avaliar o peso de diferentes factores de risco individual e o efeito de potenciais determinantes do ambiente na distribuição da doença. Conduziu-se assim um estudo transversal de prevalência e uma investigação caso-controlo tirando partido da variabilidade prevista no âmbito de exposição em grupos populacionais distintos.

PARTICIPANTES E MÉTODOS

Os participantes deste estudo foram crianças de 6 a 9 anos de idade, que frequentavam escolas públicas do primeiro ciclo do ensino básico das cidades do Porto e de Viseu.

Após autorização das Direcções Regionais de Educação do Norte e do Centro, dos Centros da Área Educativa do Porto e de Viseu, e das Delegações e Direcções Escolares do Porto e de Viseu foram contactados os Directores das escolas seleccionadas. No Porto, entre as 62 escolas

públicas existentes, seleccionaram-se por aleatorização simples 24, tendo 21 aceitado participar no estudo. Em Viseu incluíram-se no estudo as nove escolas elegíveis, não tendo havido recusas na participação.

Os objectivos do estudo foram explicados aos responsáveis das escolas, tendo-lhes sido pedida colaboração para a distribuição dos questionários, que eram preenchidos pelos pais ou encarregados de educação das crianças e posteriormente devolvidos à escola. Pretendeu-se assim evitar, nomeadamente, o erro potencial resultante de não incluir crianças ausentes por doença.

Não foi possível saber com exactidão o espaço de amostragem em causa por inexistência de uma listagem de alunos, o que impede calcular a real proporção de participação. Foram distribuídos nas escolas participantes do Porto 3070 questionários, tendo sido recebidos 2505 (81,6%). Em Viseu procedeu-se à distribuição de 1272 questionários e receberam-se respostas para 897 (70,5%). Após excluir questionários incompletos, nomeadamente no que se referia à idade e sexo das crianças, bem como os correspondentes a crianças com idades inferiores a 6 anos ou superiores a 9, restou para análise uma amostra de 3022 crianças, 1574 (51,7%) do sexo masculino e 1468 (48,3%) do sexo feminino, sendo 2209 (72,6%) do Porto e 833 (27,4%) de Viseu.

As informações relativas às variáveis em estudo foram obtidas a partir do preenchimento de um questionário anónimo e auto-aplicado, sendo essas informações fornecidas pelos pais ou o encarregado de educação da criança. O questionário compreendia perguntas referentes à caracterização demográfica, social e sanitária da criança e do agregado familiar, nomeadamente a idade e o sexo da criança, o peso ao nascimento, a necessidade de oxigenioterapia no período neonatal, os hábitos tabágicos maternos e a exposição ao fumo de cigarro no domicílio,

história materna de asma, a profissão do encarregado de educação, o número de pessoas que residiam na habitação e o seu número de assoalhadas, a presença de humidade na casa e a freguesia de residência.

O estatuto social e económico foi avaliado a partir da profissão do encarregado de educação (o pai na generalidade dos casos) de acordo com os grupos da Classificação Nacional das Profissões (34), tendo-se estabelecido três categorias: alto (grupos 1 a 4), médio (grupo 5) e baixo (grupos 6 a 9, e os desempregados).

A definição de asma foi obtida a partir da caracterização dos sintomas respiratórios efectuada por meio de perguntas relativas à ocorrência de dispneia e sibilos (pieira) e sua relação com infecções respiratórias (constipações e gripes), tendo por base o mesmo tipo de formulação utilizado em estudos anteriores. Para o cálculo da prevalência de asma durante a vida consideraram-se casos as crianças para as quais foi afirmado alguma vez ter sido detectada a presença de dispneia e pieira na ausência de infecção respiratória. A prevalência de asma no último ano foi calculada tendo considerado no numerador da proporção as crianças para as quais foi afirmada a presença dessa constelação de sintomas nos 12 meses que precederam o questionário.

Adicionalmente, calculou-se a frequência de asma de acordo com a resposta afirmativa à pergunta sobre se alguma vez um médico tinha referido que a criança padecia de asma.

As informações meteorológicas (temperatura e humidade) referentes ao período de 1961 a 1990 foram adquiridas ao Instituto Português de Meteorologia, sendo os dados relativos ao Porto recolhidos pelo observatório da Serra do Pilar e os referentes a Viseu obtidos pelo observatório local.

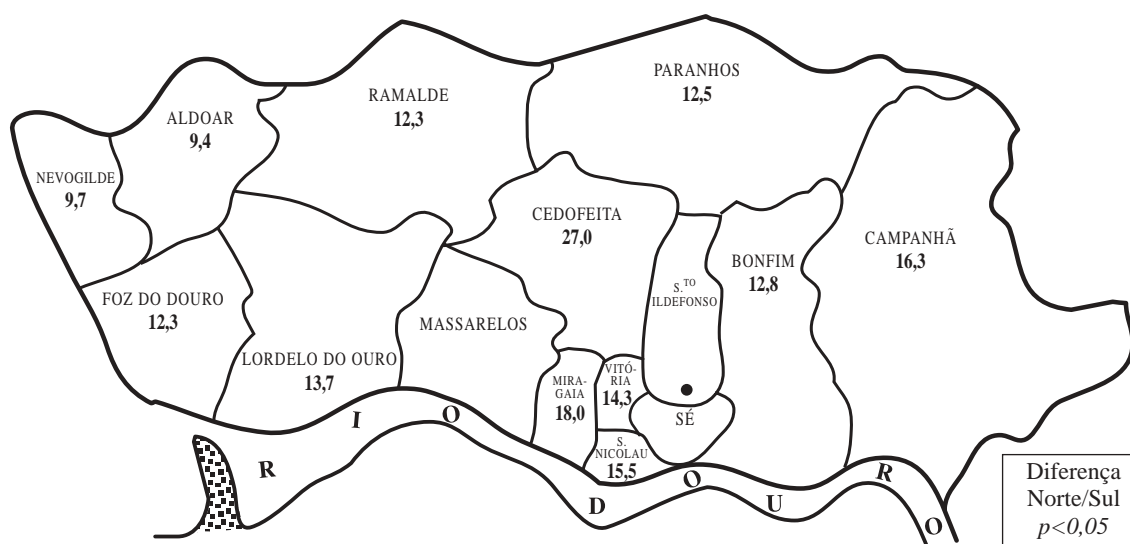


Figura 1 - Prevalência de asma durante a vida, por freguesia da cidade do Porto, padronizados para o sexo e idade, pelo método indirecto

A informação foi armazenada no programa EPI INFO versão 6.04.³⁵ As proporções são apresentadas com os respectivos intervalos de confiança a 95% calculados de acordo com o método de amostragem aleatória simples. As prevalências de asma por freguesia foram calculadas para cada sexo após padronização indirecta para a composição etária, usando como padrão a distribuição etária na amostra global. As variáveis quantitativas foram comparadas através das médias pela prova t de Student. As proporções foram comparadas recorrendo à prova do chi-quadrado com correcção de Yates ou à prova exacta de Fisher. A magnitude da associação entre as variáveis dependentes (asma durante a vida ou asma no último ano) e a variável explicativa de interesse (cidade de residência) foi estimada através do cálculo de odds ratios (OR) e respectivos intervalos de confiança a 95% (IC 95%), em bruto e após ajuste para potenciais variáveis confundidoras, por intermédio de regressão logística não condicional, usando o programa EGRET®.

RESULTADOS

Nas crianças do Porto, a prevalência de asma durante a vida foi de 15,7% no sexo masculino, significativamente superior à do sexo feminino, de 10,7% (p=0,0007). Igualmente, observou-se uma variação significativa nessa prevalência de acordo com a freguesia de residência da criança, variando no sexo masculino entre 8,3% em Miragaia e 28,6% em Cedofeita, e no sexo feminino entre 1,8% em Nevogilde e 29,4% em Miragaia (Tabela 1). No seu conjunto, como se observa na figura 1, as freguesias situadas a norte e noroeste apresentam prevalências significativamente mais baixas do que as freguesias situadas a sul e nascente, nas margens do rio Douro e na zona mais antiga da cidade (11,7% vs. 15,1%, p<0,05).

Tabela 1 - Prevalência de asma em crianças de 6 a 9 anos residentes nas cidades do Porto e de Viseu, por sexo e freguesia de residência

	PREVALÊNCIA DURANTE A VIDA		PREVALÊNCIA NO ÚLTIMO ANO	
	Masculino % (IC 95%)*	Feminino % (IC 95%)*	Masculino % (IC 95%)*	Feminino % (IC 95%)*
PORTO				
Aldoar	8,7 (2,8-19,7)	9,8 (3,7-20,4)	7,0 (1,8-17,8)	9,8 (3,7-20,4)
Bonfim	17,5 (11,8-24,6)	8,1 (4,2-13,9)	8,4 (4,5-14,1)	6,5 (3,0-11,9)
Campanhã	23,3 (16,0-32,2)	9,2 (4,8-15,7)	14,6 (8,7-22,4)	3,7 (1,2-8,6)
Cedofeita	28,6 (9,8-55,5)	23,1 (6,2-50,9)	15,4 (2,7-42,2)	7,7 (0,4-32,5)
Foz do Douro	13,5 (7,7-21,5)	10,9 (5,7-18,5)	5,3 (2,0-11,3)	3,5 (0,9-9,3)
Lordelo do Ouro	16,7 (5,5-35,5)	17,1 (7,3-32,9)	12,5 (3,3-30,4)	9,1 (2,4-22,8)
Miragaia	8,3 (0,4-34,7)	29,4 (11,7-53,7)	0,0 (0,0-22,1)	16,7 (4,4-39,0)
Nevogilde	15,6 (9,1-24,1)	1,8 (0,1-8,3)	7,8 (3,5-14,8)	0,0 (0,0-5,1)
Paranhos	13,9 (10,6-17,6)	10,7 (7,9-14,2)	10,2 (7,4-13,7)	5,7 (3,6-8,5)
São Nicolau	17,0 (10,2-26,0)	13,3 (7,2-21,9)	11,8 (6,1-20,0)	8,6 (3,9-16,3)
Vitória	19,0 (10,4-30,6)	9,4 (3,5-19,7)	12,7 (5,7-23,6)	2,0 (0,1-9,7)
UISEU				
Coração de Jesus	13,7 (9,1-19,5)	4,1 (1,7-8,3)	7,1 (3,9-11,8)	1,4 (0,2-4,5)
Santa Maria	11,2 (6,4-18,0)	7,8 (3,7-14,2)	8,8 (4,5-15,1)	3,9 (1,3-9,2)
São José	12,4 (8,0-18,2)	8,2 (4,4-13,8)	6,3 (3,2-10,9)	4,5 (1,8-9,1)

* (IC95%): intervalo de confiança a 95%

Em Viseu, a prevalência de asma durante a vida foi também significativamente mais alta em crianças do sexo masculino que do sexo feminino (12,6% vs. 6,5%, p=0,005), sendo semelhante nas três freguesias da cidade. Comparadas com o Porto, a diferença das prevalências por sexo era estatisticamente significativa apenas para o sexo feminino (Tabela 2).

Tabela 2 - Prevalência de asma durante a vida em crianças de 6 a 9 anos de idade residentes no Porto e em Viseu, por estratos de características demográficas, sociais e de saúde, e risco de asma na amostra total, de acordo com essas características

	PREVALÊNCIA DURANTE A VIDA		OR (IC95%)#
	Porto % (IC 95%)*	Viseu % (IC 95%)*	
Sexo			
feminino	15,7 (13,6-17,9)	6,5 (4,4-9,3)*	1**
masculino	10,7 (8,9-12,6)	12,6 (9,7-15,9)	1,6 (1,3-2,1)
Idade (anos)			
6	10,4 (7,9-13,3)	6,3 (3,5-10,5)	1**
7	13,6 (10,9-16,7)	12,5 (8,6-17,3)	1,5 (1,1-2,1)
8	14,4 (11,7-17,5)	13,1 (9,1-18,2)	1,6 (1,1-2,3)
9	14,1 (11,4-17,1)	6,5 (3,6-10,5)*	1,4 (1,0-1,9)
Estatuto Social e Económico			
alto	9,5 (7,3-12,2)	7,6 (5,3-10,6)	1**
médio	13,7 (10,6-17,4)	12,2 (7,9-17,8)	1,6 (1,1-2,2)
baixo	14,8 (12,3-17,6)	10,9 (7,0-15,9)	1,7 (1,2-2,3)
História Materna de Asma			
não	11,3 (10,0-12,7)	6,4 (4,8-8,3)*	1**
sim	45,7 (35,9-55,9)	63,8 (49,4-76,6)	9,7 (6,7-14,1)
Mãe Fumou Durante a Gravidez			
não	12,2 (10,8-13,8)	8,3 (6,4-10,5)*	1**
sim	17,6 (13,7-19,2)	19,0 (12,4-27,4)	1,8 (1,3-2,3)
Peso ao Nascimento (g)			
<2500	22,9 (16,0-31,1)	30,0 (17,4-45,4)	2,5 (1,7-3,7)
≥2500	12,7 (11,3-14,2)	8,9 (7,0-11,0)*	1**
Oxigenioterapia Neonatal			
não	12,6 (8,4-18,1)	7,5 (5,8-9,5)*	1**
sim	38,5 (24,3-54,3)	50,0 (34,4-65,6)	6,2 (3,8-10,2)
Humidade na Habitação			
não	9,2 (7,8-10,8)	7,9 (5,9-10,2)	1**
sim (algumas divisões)	18,7 (15,7-21,9)	16,3 (11,2-22,5)	2,3 (1,8-3,0)
sim (todas as divisões)	29,4 (21,9-37,8)	20,0 (3,3-22,4)	4,0 (2,7-6,1)
Fumadores na Habitação			
não	11,8 (9,7-14,1)	8,8 (6,4-11,7)	1**
1	14,1 (11,7-16,8)	11,4 (7,6-16,2)	1,3 (1,0-1,7)
≥2	14,2 (11,1-17,7)	14,9 (8,7-23,2)	1,4 (1,0-1,9)

* p<0,05 para a comparação das prevalências entre o Porto e Viseu no estrato respectivo

** Classe de referência

Odds ratio (OR) e intervalo de confiança a 95% (IC95)

Como se pode observar na Tabela 1, as prevalências de período calculadas para o último ano apresentavam características semelhantes, sendo igualmente mais altas no sexo masculino, quer no Porto (9,5% vs. 5,8%, p=0,001) quer em Viseu (7,2% vs. 3,2%, p=0,01). Do mesmo modo, a prevalência de asma no último ano era no Porto significativamente superior à de Viseu apenas no sexo feminino (5,8% vs. 3,2%, p<0,05). Na cidade do Porto notou-se ainda uma marcada diferença nas prevalências de acordo com a freguesia de residência, contudo menos acentuada que a observada para a prevalência durante a vida, sendo de 6,9% nas freguesias do norte e de 9,0% nas do sul da cidade (p=0,08).

De acordo com o conhecimento de um diagnóstico médico, no conjunto da amostra a prevalência de asma era de 15,9%, superior à de 12,7% obtido de acordo com o questionário sintomático. Observou-se um grau de concordância forte entre as duas fontes de informação (92,1%), mas havia aparentemente falsos positivos (6,4%) e falsos negativos (18,5%), isto é, crianças com asma sem sintomas e crianças sintomáticas sem diagnóstico clínico referido pelos pais.

Na Tabela 2 apresentam-se as prevalências de asma durante a vida, calculadas para as duas cidades, de acordo com os estratos de um conjunto de variáveis reconhecidas como factores de risco para o desenvolvimento da doença. Na mesma tabela podem observar-se os riscos calculados para a totalidade da amostra, em relação a essas variáveis.

Assim, em ambas as cidades se verificam prevalências superiores no sexo masculino, uma tendência para a prevalência crescer com a idade, com a diminuição do estatuto social e económico, com a humidade na residência, o tabagismo materno durante a gravidez ou a exposição passiva a fumo de cigarro no domicílio, e ainda uma prevalência significativamente superior em crianças que nasceram com baixo peso ou foram expostas a oxigenioterapia no período neonatal.

Uma eventual diferença na distribuição destas variáveis pelas duas cidades poderia explicar a diferença significativa na prevalência de asma durante a vida entre as crianças do Porto (13,2%) e de Viseu (9,8%, $p=0,01$), que resultam num risco bruto de doença inferior em Viseu ($OR=0,71$; $IC\ 95\%: 0,54-0,93$). Contudo, se atentarmos na distribuição das prevalências de acordo com os estratos das variáveis referidas verificamos que elas não são significativamente diferentes, entre as duas cidades, no sexo masculino, na presença de história materna de asma, quando a criança nasceu com $<2500\ g$ ou fez oxigenioterapia. Pelo contrário, são significativamente inferiores nas raparigas, aos nove anos, entre as que não têm história de asma materna, nasceram com peso normal ou não tiveram complicações pós-natais, isto é, entre aquelas que não estão sujeitas a exposições que reconhecidamente aumentam o risco de doença. Residir em Viseu permanece associado a menor probabilidade de apresentar asma, mesmo após ajustar para o efeito dessas variáveis ($OR=0,62$; $IC\ 95\%=0,46-0,85$). Resultados semelhantes são obtidos para o cálculo da prevalência das asma no último ano. Igualmente ajustando para o efeito das mesmas variáveis, estimou-se um risco inferior em Viseu ($OR=0,60$; $IC\ 95\%: 0,40-0,89$).

Para além das variáveis individuais avaliadas, contrastaram-se as prevalências calculadas para as duas cidades com dois indicadores meteorológicos globais que podem servir como estimativa substituta de exposição ambiental de grupo. Como se pode observar na figura 2, não há diferenças significativas entre as duas cidades no que respeita aos valores médios da temperatura do ar, mas observa-se uma humidade média significativamente

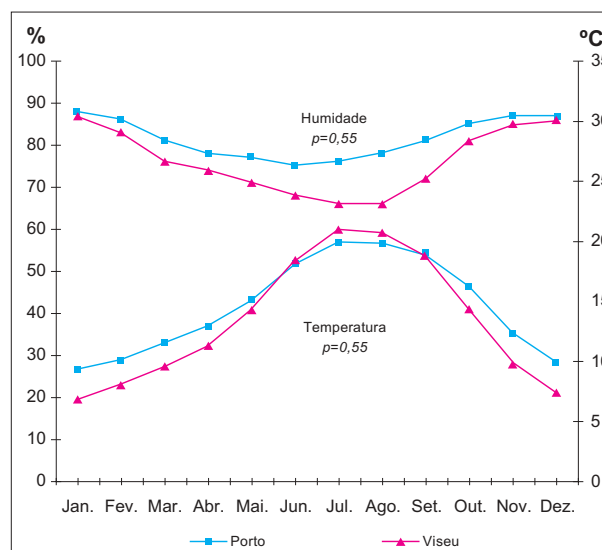


Figura 2 - Temperatura e humidade do ar nas cidades de Viseu e Porto (1961-1990).

inferior em Viseu (76% vs.82%, $p=0,05$), em concordância com mais baixas prevalências de asma, durante a vida ou no último ano.

DISCUSSÃO

A presente investigação foi delineada com a finalidade de conhecer a prevalência de asma em crianças de duas cidades com características geográficas e sociais distintas, de modo a estimar a importância quantitativa que a doença apresenta, mas também os factores de risco que se lhe associam e, com base em observações anteriores,³³ a compreender as razões que justificariam as diferenças previsíveis entre as duas populações.

No inquérito epidemiológico utilizado esteve naturalmente presente um problema habitual a este tipo de investigações e que se relaciona com a definição da patologia em causa. Para medir a frequência de asma tem-se tradicionalmente recorrido a três meios de identificação dos casos, com base no reconhecimento de um diagnóstico clínico, um questionário de sintomas ou através da quantificação de parâmetros funcionais respiratórios. Em estudos epidemiológicos de base populacional, por razões de natureza económica, utilizam-se sobretudo as duas primeiras opções. No entanto, a quantificação baseada no diagnóstico clínico tende a subestimar as prevalências e associa-se mais marcadamente a um enviesamento de natureza social, pois a valorização dos sintomas e o recurso aos cuidados médicos tende a depender do nível de escolaridade e do estatuto económico. Comparações internacionais mostraram que as diferenças entre países eram mais marcadas quando se consideravam os casos diagnosticados clinicamente do que quando se avaliavam os sintomas.³⁶ Por outro lado, a quantificação baseada em sintomas, referidos por um substituto da criança,

geralmente o pai ou a mãe, sofre naturalmente de enviesamento de informação e de identificação pois podem existir como componentes de outras doenças ou serem valorizados de modo diferencial, isto é, o facto de existir um asmático na família poderá levar, por exemplo, a sobrevalorizar sintomas que de outro modo passariam despercebidos. Apesar destas limitações de natureza metodológica, não convenientemente ultrapassadas nos estudos epidemiológicos sobre asma, tende a aceitar-se que os questionários padronizados são a melhor aproximação populacional ao problema, valorizando-se a asma mais como uma condição ou síndrome do que uma doença caracterizada em função de determinantes etiológicos. Também neste estudo verificamos que 18,5% das crianças com critérios sintomáticos classificáveis como asma nunca tinham tido um diagnóstico médico e, pelo contrário, para 6,4% das crianças cujos pais referiam nunca ter tido dispneia e sibilos era afirmado haver um diagnóstico clínico de asma. Naturalmente que não há em nenhum destes procedimentos um verdadeiro padrão de referência que permita indicar qual a classificação correcta, mas este tipo de resultados é compatível com sensibilidades e especificidades anteriormente descritas para questionários de sintomas.³⁷

No conjunto das crianças avaliadas ressaltam como principais resultados diferenças significativas na prevalência e conseqüentemente na estimativa do risco de asma de acordo com características demográficas, sociais, genéticas e do ambiente intra-uterino, quer quando medida a frequência de asma durante a vida quer referida ao ano anterior ao inquérito.

Como se pode verificar na Tabela 2, a prevalência de asma durante a vida é superior no sexo masculino, e esse risco aumentado foi evidenciado em diferentes populações (Tabela 3), sendo conhecido que a razão dos sexos tende para a unidade com o envelhecimento. Também há uma tendência linear para a prevalência crescer com a idade. Contudo não se observou esse aumento nas crianças de 9 anos em Viseu, o que, a não existir um fenómeno de má-classificação diferencial, que seria difícil de explicar, ou a tendência local para um início mais precoce da puberdade, também incompreensível, pode traduzir um real efeito de coorte nas crianças dessa região, sugerindo um aumento recente do risco.

Estudos nos anos 60 e 70 indicaram que a asma era mais comum nas crianças das classes sociais mais altas.³⁸ Contudo, à medida que o diagnóstico da doença se tornou mais evidente foram-se dissipando essas diferenças de classe social e a gravidade da asma é até superior entre as crianças economicamente mais desfavorecidas.^{39,40} Se a maior gravidade dos sintomas e o risco aumentado de internamentos, observados nas classes sociais mais baixas, pode ser um resultado de exposição mais intensa a factores ambientais como o tabagismo ou a menor capacidade de manusear medidas preventivas e menor possibilidade de recorrer a cuidados de saúde, a maior prevalência de

sintomas respiratórios nesses grupos sociais terá outros determinantes. Nas crianças portuguesas que estudamos, as de classe social mais baixa apresentavam um risco superior de asma, uma associação significativa com a pobreza já relatada noutras populações, independente de outros factores como a idade, o sexo ou a etnia.⁴¹ O inquérito nacional de saúde de 1988, nos Estados Unidos, mostrava também uma prevalência de asma mais elevada entre as classes com estatuto social e económico mais desfavorecido.⁴²

Tabela 3 - Prevalência internacional de asma, durante a vida e no último ano, em diferentes populações de crianças

PAÍS	Ano (referência)	GRUPO ETÁRIO (anos)	PREVALÊNCIA NO	
			Durante a Vida (M/F)*	Último Ano (M/F)*
Portugal	1993 (33)	12-19	4,4 (4,8/4,1)	3,2 (3,3/3,2)
	1996 (70)	6-10		15,0
	1998 (71)	6-12	8,7	
	1998 (72)	6-7	11,0 (13,4/8,5)	12,9 (14,3/11,5)
	1998 (72)	13-14	11,8 (13,0/10,6)	9,2 (8,3/10,0)
Açores	1994 (73)	6-12	8,0	
África do Sul	1993 (74)	7-9	10,8	
	1994 (75)	12	11,5	8,7
Alemanha	1992 (65)	9-11	8,9	
Austrália	1990 (3)	7	24,1	
	1993 (76)	8-11	24,0	
Cabo Verde	1993 (70)	6-10		10,6
Chile	1990 (77)	7	9,4	
Costa Rica	1994 (78)	5-17	23,4	
Espanha	1998 (79)	13-14	18,9	11,9
	1988 (41)	17	4,3	
EUA	1995 (80)	3-13	19,6 (23,2/15,9)	
	1996 (81)	7-12	4,0 (5,0/2,8)	
Finlândia	1998 (82)	8-9	6,1	
Hong Kong	1989 (83)	3-10		6,0
Inglaterra	1990 (84)	5-7	12,8	
Irlanda	1995 (85)	13-14	15,2	
	1996 (86)	4-19	11,9 (14,8/8,4)	
Itália	1998 (87)	13-14		5,0
Noruega	1995 (88)	7-13	9,0 (11,3/6,6)	
Nova Zelândia	1985 (89)	8-10	14,2	
	1994 (75)	12	16,8	11,1
País de Gales	1994 (74)	12	12,0	9,1
	1990 (77)	7	4,3	
Suíça	1994 (75)	12	4,0	2,8
	1997 (90)	7-12	16,4	5,6

* (IC95%): intervalo de confiança a 95%

A humidade na residência revelou-se também como um importante determinante da ocorrência de sintomas respiratórios, sendo o risco de asma máximo nas crianças que viviam em casas com humidade visível em todas as dependências. Esta associação poderá ser mediada pela presença e abundância de alergénios, uma vez que o desenvolvimento de algumas variedades de ácaros está favorecido por níveis elevados de humidade, como se verificou também no Porto em doentes com alergias respiratórias.⁴³

Embora o reconhecido aumento internacional da prevalência de asma seja uma forte evidência contra o facto de as características genéticas representarem uma importante proporção do risco atribuível de doença na

população, é bem conhecido que as pessoas com história familiar de asma apresentam uma maior probabilidade de vir a desenvolver a doença.^{44,45} Esta associação não é necessariamente genética pois pode apenas revelar a partilha de exposição a factores ambientais comuns. Contudo, também nestas crianças portuguesas a presença de história materna de asma aumentava quase 10 vezes o risco de asma na criança índice, como acontece em diferentes estudos realizados desde os anos 80^{46,47} e sugerindo um potencial indicador para vigilância e detecção precoce de casos.

Os hábitos tabágicos maternos durante a gravidez, tal como a presença de fumadores na casa, associaram-se a um risco aumentado de desenvolver asma. Este tipo de associações vem sendo cada vez mais valorizado e supõe-se que o tabaco actue por intermédio de um aumento da sensibilização.⁴⁸⁻⁵⁰ Embora não tenha sido possível validar a informação do nosso questionário sobre exposição ao fumo de cigarro, por intermédio da medição das concentrações de cotinina, a esperada sub-declaração tenderá apenas a atenuar as estimativas do risco, pelo que a associação real deverá ser ainda mais forte.

O tabagismo materno aumenta o risco de baixo peso ao nascimento^{51,52} e também este factor se associou a maior prevalência de asma. A hipótese do ambiente intra-uterino afectar a probabilidade de desenvolver doenças respiratórias crónicas na vida adulta,⁵³ quer por modelação nutricional do crescimento das vias aéreas quer por programação alterada do desenvolvimento do sistema imune, tem sido progressivamente demonstrada.⁵⁴ No presente estudo, o baixo peso ao nascimento associou-se a um risco duas vezes superior de asma por comparação com as crianças que nasceram com 2500 ou mais gramas. Também alguns outros estudos realizados nos anos noventa, com metodologia caso-controlo, estimaram riscos semelhantes, parecendo confirmar-se o papel do peso ao nascimento como importante determinante do desenvolvimento da doença.^{47, 55-58}

Finalmente, evidenciou-se neste estudo que as crianças sujeitas a oxigenioterapia neonatal tinham também um risco acrescido de desenvolver sintomas respiratórios classificáveis como asma, confirmando os resultados de um escasso conjunto de estudos observacionais e de experimentação animal anteriormente realizados.^{59,60}

Nas amostras de crianças estudadas no Porto e em Viseu determinaram-se prevalências de asma, durante a vida e no último ano, superiores às descritas cinco anos antes, pelos mesmos critérios e para as mesmas cidades, em adolescentes com 12 a 19 anos,³³ verificando-se do mesmo modo prevalências superiores no Porto.

As diferenças temporais podem resultar da diferente composição etária das amostras, pois foi reconhecido que a incidência de asma tende a decrescer com a idade,⁶¹ mas a marcada diferença na prevalência de asma durante a vida deverá ser antes interpretada, apesar da não exclusão de um provável viés de memória, como podendo corresponder

a um real aumento da incidência da doença nas coortes mais jovens. Este aumento na prevalência da asma tem sido aliás observado em diferentes países.³⁻²⁶ Embora usando uma larga variedade de questões para determinar a prevalência de asma, que dificultam as comparações transversais entre países, 24 estudos realizados em 18 países recorreram em cada caso ao mesmo tipo de questionário para inquirir amostras populacionais separadas por uma a duas décadas. Pôde assim verificar-se que, embora com magnitude muito variada, em todos houve um aumento da prevalência, variando entre valores como 19,1% e 46,0% de 1964 para 1990, na Austrália (3), 0,1% para 1,8% entre 1961 e 1986, na Finlândia (9), 19% para 31%, entre 1977 e 1992 na Holanda (14), 10,4% para 19,8%, entre 1964 e 1989, na Escócia (19), ou de 3,4% para 9,3% entre 1981 e 1994, na Noruega (26).

As diferenças na prevalência de asma entre as cidades do Porto e Viseu são do mesmo grau de amplitude das que se observam entre regiões portuguesas ou entre outros países em momentos distintos (Tabela 3), reflectindo uma vez mais que a doença resulta de uma interacção complexa entre a predisposição de natureza genética, os estilos de vida individuais, a exposição a poluentes do ar interior e exterior e as condições atmosféricas gerais.

Não existem informações anteriores para a prevalência de asma em largas amostras de crianças destas cidades que permitam ter uma perspectiva da evolução da doença. Contudo, um estudo realizado em 1990 em crianças a frequentar as escolas do 1º ciclo de Gaia referiu uma prevalência de asma durante a vida de 7,1% e no último ano de 3,0%, inferior à observada agora no Porto.⁶²

Este conjunto de evidências - o aparente crescimento da frequência da doença ao longo dos anos e a marcada diferença entre cidades - sugerem que se possa estar perante uma consequência das características e das modificações da qualidade do ar e de um eventual agravamento da poluição atmosférica. O Porto é uma cidade litoral, com clima marítimo, elevados índices de humidade relativa do ar, muita indústria e importante trânsito automóvel. Pelo menos em parte, estes dois últimos factores ajudam a justificar a qualidade desfavorável do ar, avaliada com base em fumos negros e ácidos fortes. As médias desses poluentes durante os dias da semana são superiores às médias obtidas durante os fins-de-semana ou os dias feriados.⁶³ Com base na concentração de dióxido de enxofre e fumos negros, monitorizados em nove estações no período de 1985 a 1992, a qualidade do ar do Porto vem a piorar, tendo crescido as concentrações médias de dióxido de enxofre de 20 para 50 µg/m³ entre 1986 e 1989.⁶⁴ Esta evidência indirecta não é contudo suficiente para justificar as tendências temporais ou as diferenças entre cidades, pois noutras populações, como na Formosa entre 1974 e 1985, observou-se um aumento da prevalência da asma em crianças de 7 a 15 anos, de 1,3% para 5,1%, acompanhando

uma diminuição das concentrações de dióxido de enxofre, óxido nítrico e partículas.²²

A prevalência de asma na freguesia da Foz do Douro era 12,3% e a concentração média de fumos negros era aí, em 1990, de 8,8 µg/m³. Em Cedofeita a prevalência era de 27,0% e a concentração de fumos negros de 52,1 µg/m³.⁶⁴ Embora os dados disponíveis não permitam estabelecer uma correlação ecológica entre indicadores atmosféricos e prevalência de asma por freguesia, de novo, apoiam a hipótese de as variações nas prevalências poderem ser parcialmente explicadas pela variabilidade das condições de poluição atmosférica.

Embora uma larga investigação na Alemanha, comparando a prevalência de asma em crianças de Leipzig e Munique não tenha apoiado a hipótese de a exposição a longo prazo a dióxido de enxofre e partículas ter um papel fundamental na expressão populacional da asma,⁶⁵ estudos noutras populações têm evidenciado uma associação entre a densidade do trânsito em ruas residenciais e a frequência de sintomas,⁶⁶ e uma prevalência superior de asma nas áreas urbanas industrializadas, quando comparadas com as áreas rurais. Na Austrália, em crianças que frequentavam as escolas primárias, determinou-se uma prevalência de asma de 12% em Belmont, uma cidade costeira e com elevada humidade, e de 9,4% em Wagga-Wagga, uma cidade interior pouco húmida.⁴ Igualmente, na Suécia, as prevalências de asma, rinoconjuntivite alérgica e eczema eram significativamente diferentes entre três regiões geograficamente distintas na sua latitude, temperatura e pluviosidade médias.⁶⁷

O papel da poluição atmosférica na asma tem sido largamente estudado e debatido, recorrendo a diferentes tipos de estudos epidemiológicos, desde as séries temporais às investigações longitudinais de incidência.⁶⁸ No seu conjunto, a informação recolhida não atribui um papel essencial à poluição do ar exterior como determinante da prevalência ou da gravidade da asma embora se reconheça que permanecem mal conhecidas as interações entre poluentes e haja a possibilidade de respostas alveolares muito diferentes a partículas ultra-finas.⁶⁹ Também a estratégia habitualmente seguida, baseando as estimativas de exposição em medidas do ambiente e assumindo que todos os indivíduos estão sujeitos ao mesmo nível diário de exposição, é susceptível de um largo enviesamento de má-classificação.

Num modelo de regressão logística, e após ajustar para diferentes factores com contributo significativo para a ocorrência de asma, verificou-se que as crianças de Viseu apresentavam um risco de doença cerca de 40% inferior às do Porto. O presente estudo não tinha como objectivo avaliar a relação entre indicadores de poluição e prevalência de asma. Contudo, a necessidade de no futuro se procurar de forma mais pormenorizada essa associação na nossa população fica reforçada pelos resultados agora obtidos, uma vez que era entre as crianças não expostas a factores clássicos de risco, como a humidade

na casa, a história materna de asma ou a exposição a fumo passivo, que se observaram as diferenças significativas nas prevalências entre as duas cidades.

REFERÊNCIAS

1. Pearce N, Beasley R, Burgess C, Crane J. Asthma epidemiology: principals and methods. *Oxford University Press*. Oxford, 1998
2. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). *Eur Respir J* 1996; 9: 687-95
3. Robertson C, Heycock E, Bishop J, et al. Prevalence of asthma in Melburn school children: changes over 26 years. *BMJ* 1991; 302: 1116-8
4. Peat JK, van den Berg RH, Green WF, et al. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308: 1591-6
5. Infante-Rivard C, Sukia SE, Roberge D, Baumgarten M. The changing frequency of childhood asthma. *J Asthma* 1987; 24: 283-8
6. Morrison Smith J. The prevalence of asthma and wheezing in children. *Br J Dis Chest* 1976; 70: 73-7
7. Whincup PH, Cook DP, Strachan DP, Papacosta O. Time trends in respiratory symptoms in childhood over a 24 year period. *Arch Dis Child* 1993; 68: 729-34
8. Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-1986. *BMJ* 1990; 300: 1306-10
9. Haahtela T, Lindholm H, Bjorksten F, et al. Prevalence of asthma in Finnish young men. *BMJ* 1990; 301:266-8
10. Perdrizet S, Neukirch F, Cooreman J, Liard R. Prevalence of asthma in adolescents in various parts of France and its relationship to respiratory allergic manifestations. *Chest* 1997; 91: 104S-106S
11. Auerbach I, Spriger C, Godfrey S. Total population survey of the frequency and severity of asthma in 17 year old boys in an urban area in Israel. *Thorax* 1993; 48: 139-41
12. Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, Crimi P, Canonica GW. Increase of asthma and allergic rhinitis prevalence in young men. *Int Arch Allergy Immunol* 1996; 111: 278-83
13. Nishima S. A study of the prevalence of bronchial asthma in school children in western districts of Japan: comparison between the studies in 1982 and in 1992 with the same methods and same districts. *Alerugi* 1993; 42: 192-204
14. Tirimanna PR, van Schayk CP, den Otter JJ, et al. Prevalence of asthma and COPD in general practice in 1992: has it changed since 1977? *Brit J Gen Practice* 1996; 46: 277-81
15. Mitchell EA. Increasing of prevalence in asthma in children. *N Z Med J* 1983; 96: 463-4
16. Shaw RA, Crane J, O'Donnell TV, et al. Increasing of asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-89. *Arch Dis Child* 1990; 63: 1319-23
17. Kljakovic M. The change in prevalence of wheeze in seven year old children over 19 years *N Z Med J* 1991; 104: 378-80
18. Dowse GK, Turner KJ, Stewart GA, et al. The association between *Dermatophagoides* mites and the increasing prevalence of asthma in village communities within the Papua New Guinea highlands. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 75-83
19. Ninan TK, Russell G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; 304: 873-5
20. Alberg N. Asthma and allergic rhinitis in Swedish conscripts. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 59-63

21. Liard R, Chansin R, Neukirch F, et al. Prevalence of asthma among teenagers attending school in Tahiti. *J Epidemiol Community Health* 1988; 42: 149-51
22. Hsieh K-H, Shen J-J. Prevalence of childhood asthma in Taipei, Taiwan and other Asian Pacific countries. *J Asthma* 1988; 25: 73-82
23. Gergen PJ, Mullally DI, Evans R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Paediatrics* 1988; 81: 1-7
24. Weitzman M, Gortmaker SL, Sobol AM, et al. Recent trends in the prevalence and severity of childhood asthma. *JAMA* 1992; 268: 2673-7
25. Burr ML, Butland BK, King S, et al. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1452-6
26. Nystad W, Magnus P, Gulsvik A, Skarpaas I, Carlsen K. Changing prevalence of asthma in school children: evidence for diagnostic changes in asthma in two surveys 13 years apart. *Eur Respir J* 1997; 10: 1046-51
27. Anderson HR. Increase in hospital admissions for childhood asthma: trends in referral, severity, and readmission from 1970 to 1985 in a health region of the United Kingdom. *Thorax* 1989; 44: 614-9.
28. Gregg I. Epidemiological aspects. In Clark TJK, Godfrey S, eds. Asthma. London: Chapman Hall, 1983
29. Burney PG, Luczynska C, Chinn S, Jarvis D. The European Community Respiratory Health Survey. *Eur Respir J* 1994; 7: 954-60
30. Asher I, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91
31. Marques JA. Epidemiologia da asma em Portugal. *Arq Med* 1993; 7: 116-20
32. Almeida MM, Pinto JR. Bronchial asthma in children: clinical and epidemiologic approach in different Portuguese speaking countries. *Pediatr Pulmonol* 1999; 18 (Suppl): 49-53
33. Vicente PM, Rodrigues T, Silva AM, Tzer TS, Barros H. Prevalência de asma em estudantes das escolas secundárias portuguesas. *Arq Med* 1995; 41: 465-8
34. Ministério do Emprego e Segurança. Classificação nacional das profissões. Lisboa, 1994
35. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, et al. Epi Info, version 6.04a: a word processing, database, and statistics for epidemiology on microcomputers. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, USA, 1994
36. Pearce NE, Weiland S, Keil U, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC written and video questionnaires. *Eur Respir J* 1993; 6: 1455-61
37. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S, et al. Validity and repeatability of the IUATDL (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. *Eur Respir J* 1989; 2: 940-5
38. Mitchell RG, Dawson B. Educational and social characteristics of children with asthma. *Arch Dis Child* 1973; 48: 467-71
39. Mielke A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 388-93
40. Watson JP, Cowen P, Lewis PA. The relationship between asthma admission rates, routes of admission, and socioeconomic deprivation. *Eur Respir J* 1996; 9: 2087-93
41. Halfon N, Newacheck PW. Childhood asthma and poverty: differential impacts and utilization of health services. *Pediatrics* 1993; 91: 56-61
42. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 555-62
43. Placido JL, Cuesta C, Delgado L. Indoor mite allergens in patients with respiratory allergy living in Porto, Portugal. *Allergy* 1996; 51: 633-9
44. Horwood LJ, Ferguson DM, Shannonn FT. Social and familial factors in the development of early childhood asthma. *Pediatrics* 1985; 859-68
45. Collaborative Study on the Genetics of asthma (CSGA). A genome-wide search for asthma susceptibility loci in ethnically diverse populations *Nature Genetics* 1997; 15: 389-92
46. Sibbald B. Genetic basis of sex differences in the prevalence of asthma. *Br J Dis Chest* 1980; 74: 93-4
47. Oliveti FJ, Kerckmar CM, Redline S. Pre- and perinatal risk factors for asthma in inner city African-American. *Am J Epidemiol* 1996; 143: 570-7
48. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176-8
49. Flodin U, Jonsson P, Ziegler J, Axelson O. An epidemiologic study of bronchial asthma and smoking. *Epidemiology* 1995; 6: 503-5
50. Samet JM, Lange P. Longitudinal studies of active and passive smoking. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: S257-65
51. Barros H, Tavares M, Rodrigues T. Role of prenatal care in preterm birth and low birthweight in Portugal. *J Public Health Med* 1996; 18: 321-8
52. Shu XO, Hatch MC, Mills J, Clemens J, Susse M. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. *Epidemiology* 1995; 6: 115-120
53. Barker DJP. Fetal and infant origins of adult disease. 1993. *British Medical Journal*, Londres
54. Godfrey KM, Barker DJP, Osmond C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 641-8
55. Seidman DS, Laor A, Gale R, et al. Is low birth weight a risk factor for asthma during adolescence? *Arch Dis Childhood* 1991; 66: 584-7
56. Mutius EV, Nicolai T, Martinez FD. Prematurity as a risk factor for asthma in preadolescent children. *J Pediatrics* 1993; 123: 223-9
57. Rona RJ, Gulliford MC, Chinn S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in children. *BMJ* 1993; 306: 817-20
58. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J* 1995; 8: 349-56
59. Kitchen WH, Olinsky A, Doyle LW, et al. Respiratory health and lung function in 8 years-old children of very low birth weight a cohort study. *Pediatrics* 1992; 89: 1151-8
60. Sarnstrand B, Tunek K, Hallberg A. Effects of N-acetylcysteine stereoisomers on oxygen-induced lung injury in rats. *Chem Biol Interact* 1995; 94: 157-64
61. Anderson HR, Pottier AC, Strachan DP. Asthma from birth to age 23: incidence and relation to prior and concurrent disease. *Thorax* 1992; 47: 537-42
62. Santos JM. Aspectos epidemiológicos da asma pediátrica numa comunidade portuguesa. In Rosado-Pinto J, ed. A criança asmática. Lisboa, 1993
63. Ferraz MC, Ferraz MCF. Evolution of air pollution in Oporto area. *Environmental Monitoring and Assessment* 1998; 11: 43-58
64. Ferraz MC. Air pollution, legislation and health. *Environmental Engineering and Pollution Prevention* 1996: 407-21
65. Von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, et al. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 358-64

66. Pershagen G, Rylander E, Norberg S, et al. Air pollution involving nitrogen dioxin exposure and wheezing bronchitis in children. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1147-53
67. Åberg N, Engstrom I, Lindberg U. Allergic disease in Swedish school children. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 246-52
68. Ayres JG. Epidemiology of the effects of air pollutants on allergic disease in adults. *Clin Exp Allergy* 1995; 25(suppl 3): 47-51
69. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176-8
70. Morais-Almeida M, Neupart N, Santa-Marta C, et al. Epidemiologia das doenças atópicas na criança em Cabo Verde. *Revista de Epidemiologia* 1996; 2: 40.
71. Fialho LL, Susano RC. Asma infantil no concelho da Nazaré - estudo epidemiológico. *Rev Port Clin Geral* 1998; 15: 96-104
72. Rosado-Pinto J. Epidemiologia da asma. *II Congresso Português de Epidemiologia*, Porto, 1997 (Comunicação pessoal)
73. Prata C, Marto J, Mouzinho I, Menezes I, Susano R. Estudo epidemiológico sobre asma brônquica numa população escolar dos Açores. *Acta Med Port* 1994; 7: 541-4
74. Erlich RI, du Toit T, Jordaan E, et al. Prevalence and reliability of asthma symptoms in primary school children in Cape Town. *Int J Epidemiol* 1995; 24: 1138-45
75. Burr ML, Limb ES, Andrae S, Burry DM, Nagel F. Childhood asthma in four countries: a comparative survey. *Int J Epidemiol* 1994; 23: 341-7
76. Peat JK, Toelle BG, Gray EJ, et al. Prevalence and severity of childhood asthma and allergic sensitisation in seven climatic regions of New South Wales. *Med J Aust* 1995; 163: 22-6
77. Robertson CF, Bishop J, Sennhauser FH, Mallol J. International comparison of asthma prevalence in children. *Pediatr Pulmonol* 1993; 16: 219-25
78. Soto-Quiros M, Bustamante M, Gutierrez I, et al. The prevalence of childhood asthma in Costa Rica. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1130-6
79. Diaz CG, Gonzalez ES, Marcos LG, et al. Prevalence and severity of asthma in 13-14 year old children in Bilbao. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 608-14
80. Kay J, Mortimer MJ, Jaron AG. Do both paternal and maternal smoking influence the prevalence of childhood asthma? A study into the prevalence of asthma in children and effects of parental smoking. *J Asthma* 1995 32: 47-55
81. Remes ST, Korppi M, Remes K, Pekkanen J. Prevalence of asthma at school age: a clinical population-based study in eastern Finland. *Acta Paediatr* 1996; 85: 59-63
82. Momas I, Dartiguenave C, Fauroux B, Bourdais M, Pionsard R, Grimfeld A, Just J. Prevalence of asthma or respiratory symptoms among children attending primary schools in Paris. *Pediatr Pulmonol* 1998; 26: 106-12
83. Lau YL, Karlberg L, Yeung CY. Prevalence of and factors associated with childhood asthma in Hong Kong. *Acta Paediatr* 1995; 84: 820-2
84. Strachan DP, Anderson HR, Limb ES, O'Neill A, Wells N. A national survey of asthma prevalence, severity and treatment in Great Britain. *Arch Dis Chil* 1994; 70: 174-8
85. Manning P, Curran K, Kirby B, Taylor M, Clancy L. Asthma, hay fever and eczema in Irish teenagers. *Ir Med J* 1997; 90: 1110-2
86. Taylor M, Holland C, O'Loicairn P. Asthma and wheeze in school children. *Ir Med J* 1996; 89: 34-5
87. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32
88. Steen-Johnsen J, Bolle R, Holt J, Benan K, Magnus P. Impact of pollution and place of residence on atopic diseases among school children in Telemark County, Norway. *Pediatr Allergy Immunol* 1995; 6: 192-9
89. Asher MI, Pattermore PK, Harrison AC, et al. International comparisons of the prevalence of asthma symptoms and bronchial responsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 524-9
90. Selcuk Z, Caglar T, Enunlu T, Topal T. The prevalence of allergic diseases in primary school children in Edirne, Turkey. *Clin Exp Allergy* 1997; 27: 262-9

Correspondência:

Henrique Barros
 Serviço de Higiene e Epidemiologia, Faculdade de Medicina do Porto
 Alameda Prof. Hernani Monteiro - 4200 Porto
 E-mail: hbarros@med.up.pt