

Epidemiologia da asma e rinosinusite no Centro de Portugal. Contributo da alergia

Epidemiology of asthma and rhinosinusitis in Central Portugal. The role of allergy

Data de recepção / Received in: 15/08/2011

Data de aceitação / Accepted for publication in: 01/10/2011

Rev Port Imunoalergologia 2012; 20 (3): 193-200

Ana Todo-Bom^{1,2}, Carlos Loureiro¹, Victor Rodrigues³, Peter Burney⁴, Anabela Mota Pinto²

¹ Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra

² Serviço de Patologia Geral da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

³ Serviço de Higiene e Medicina Social da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra

⁴ Respiratory Epidemiology and Public Health, Imperial College, Londres, Reino Unido

Nota: Prémio SPAIC – Bial-Aristegui 2011 (2.º Prémio)

RESUMO

A asma constitui um importante problema de saúde com prevalência crescente afectando indivíduos de todos os grupos etários. Os objectivos deste trabalho foram a caracterização e determinação da prevalência da asma numa população adulta em Portugal, a prevalência de patologia associada e a avaliação da prevalência de sensibilização alérgica nos doentes identificados. Entre 2009 e 2010, em Coimbra, 2200 indivíduos com idades entre os 18 e os 74 anos foram seleccionados de forma aleatória, conforme preconizado pelo protocolo GA²LEN (*Global Allergy and Asthma European Network*). Estes indivíduos receberam um questionário a ser preenchido e enviado pelo correio com perguntas sobre asma, rinite e sinusite crónica. Uma sub-amostra aleatória de 275 indivíduos respeitando a distribuição ponderada por patologia, realizaram testes cutâneos por picada a aeroalergénios. O estudo epidemiológico populacional revelou uma prevalência de asma de 16,8%, de rinite de 33,6% e de sinusite de 27%. Dos doentes com asma, 63,1% tinham também rinite. Dos indivíduos estudados, 74,3% com asma e 69,5% com rinite, estavam sensibilizados a aeroalergénios. Os resultados encontrados confirmam a necessidade de inquéritos fidedignos para avaliação da prevalência da asma de forma a reduzir disparidades reportadas em diferentes estudos. A aplicação de metodologia uniforme em diferentes países eu-

ropeus minimiza essa limitação. Os valores de prevalência de asma, rinite e sinusite encontrados confirmam a tendência de aumento destas patologias. A prevalência de asma alérgica em adultos no centro de Portugal constitui uma referência actualizada para estudos que venham a ser realizados nesta área de conhecimento.

Palavras-chave: Alergia, asma, epidemiologia, rinite, sinusite.

ABSTRACT

Asthma is a major health problem affecting individuals of all age groups with increasing prevalence. The aim of this study is to determine the prevalence and characterization of asthma in an adult population of Portugal, the prevalence of pathology associated with asthma and to assess the prevalence of allergic sensitization in the patients studied. In Coimbra, in 2009-2010, a group of 2200 individuals, aged between 18 and 74 years that were randomly selected, as recommended by the GA²LEN protocol received a questionnaire with questions about asthma, rhinitis and chronic rhinosinusitis to be completed and mailed. A random sub-sample of 275 individuals respecting the distribution by pathology underwent skin prick tests for inhalant allergens. The epidemiological survey showed a prevalence of asthma of 16.8%, rhinitis 33.6% and sinusitis 27%. 63.1% of patients with asthma also had rhinitis. Allergic sensitization was reported in 74.3% of the asthmatics identified and 69.5% of patients with rhinitis. The results confirm the need of reliable surveys to assess the prevalence of asthma in order to reduce disparities reported in different studies. The use of uniform methodology in different European countries reduces this limitation. The prevalence of asthma, rhinitis and sinusitis found, confirm the increasing trend of these diseases. The prevalence of allergic asthma in adults in central Portugal is an up to date reference for future studies in this scientific area.

Keywords: Allergy, asthma, epidemiology, rhinitis, sinusitis.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas que clinicamente se caracteriza por uma resposta exagerada a diversos estímulos, com episódios recorrentes de sibilância, dispneia, opressão torácica e tosse. De acordo com o *Global Initiative for Asthma* (GINA), a asma é uma das doenças crónicas mais comuns estimando-se que, em todo o mundo, mais de 300 milhões de indivíduos estejam afectados¹. Constitui, por isso, um importante problema de saúde, tendo uma prevalência e gravidade crescente particularmente nos países desenvolvidos e com repercussões importantes na qualidade de

vida^{2,3}. Embora frequentemente se inicie em idades jovens, a cronicidade da asma justifica que afecte indivíduos de todos os grupos etários^{4,5}.

Vários estudos epidemiológicos, recorrendo a metodologia diversificada, têm sido realizados com o objectivo de determinar a prevalência da doença e de patologia associada, particularmente de rinite e de sinusite crónica⁵⁻⁸. Estes estudos populacionais realizados com uma amostra representativa em períodos temporais distintos, envolvendo zonas geográficas diversas e grupos etários alargados fornecem um conhecimento dinâmico e amplo sobre a patologia que se pretende estudar. Uma limitação frequentemente apontada aos estudos epidemiológicos da asma,

resulta do facto de existir um número não desprezível de doentes cujos sintomas podem ser atribuídos a doença pulmonar obstrutiva crónica (DPOC), particularmente em grupos etários mais avançados. As duas situações clínicas podem estar presentes, nomeadamente em doentes fumadores, sendo por isso imperativo a recolha de informação fidedigna relativa aos hábitos tabágicos das populações a serem estudadas. A inclusão de questões direccionadas para sinais e sintomas característicos desta patologia de fronteira, particularmente para grupos etários mais idosos, destina-se também a minimizar essas limitações^{9,10}.

Outra limitação, reconhecida nos estudos populacionais, é a possibilidade da asma ser classificada relativamente à presença de sensibilização alérgica. Embora o questionário possa fornecer informação sugestiva dessa condição é recomendada a realização de testes cutâneos de alergia em subamostras populacionais para que essa questão possa ser clarificada^{11,12}.

A rinite constitui um factor de agravamento da asma e é considerada uma doença crónica *major* pela alta morbidade que determina, atingindo valores de prevalência elevados em todos os grupos etários^{13,14}. A sinusite está profundamente associada à rinite sendo os sintomas destas duas situações clínicas largamente sobreponíveis constituindo igualmente um factor condicionante da asma¹⁵.

O *European Community Respiratory Health Survey* (ECHRS), dirigido a indivíduos com idades compreendidas entre os 20 e os 44 anos, foi realizado na década de 90. Neste estudo determinou-se uma prevalência global de asma de 4,5% na região do Porto e de 6,0% em Coimbra⁵. Desde essa data não foi realizado qualquer estudo populacional Europeu desenhado para avaliar a prevalência da asma na população adulta.

Constitui, por isso, objectivo do presente trabalho determinar a prevalência da asma na população adulta em Portugal, a sua caracterização e a prevalência de patologia associada através da aplicação de inquéritos de acordo com metodologia definida para um grupo de 25 Centros Europeus. Após identificação de casos e de controlos procedeu-se numa subamostra aleatória à realização de testes cutâneos de alergia por picada para identificação da prevalência de asma e de rinite alérgica.

MÉTODOS

Desenho do estudo

O presente estudo foi realizado em Coimbra, entre 2009 e 2010, a partir de uma amostra disponível de base populacional e incluiu 2200 indivíduos com idades compreendidas entre os 18 e os 74 anos, que foram seleccionados de forma aleatória, conforme preconizado pelo protocolo da *Global Allergy and Asthma European Network* (GA²LEN)¹⁶. Os potenciais participantes receberam um curto questionário a ser preenchido e enviado pelo correio, sendo realizadas até três tentativas para obter uma resposta. O questionário recolheu informações sobre idade, sexo, tabagismo e presença de sintomas de asma, rinite e rinosinusite crónica. Foram ainda incluídas perguntas sobre sinais e sintomas característicos de bronquite crónica.

Uma subamostra constituída por 275 indivíduos correspondendo a 12,5% da amostra total, seleccionados de forma aleatória mas respeitando a distribuição ponderada por patologia e controlos, realizaram testes cutâneos de alergia por picada a uma bateria de 12 aeroalergénios (bétula, mistura de gramíneas, erva timótea, gato, cão, barata, oliveira, artemísia, parietária, alternária e ácaros – *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*). A selecção dos extractos foi efectuada de acordo com as recomendações do GA²LEN¹⁷. Como controlo positivo foi incluído cloridrato de histamina (10mg/ml) e como controlo negativo uma solução glicero-salina. Os extractos alergénicos foram colocados na face anterior dos antebraços e a picada foi realizada com lancetas metálicas do tipo Morrow-Brown. Após 20 minutos foram efectuadas as leituras dos diâmetros médios das pápulas, em milímetros, sendo considerados positivos os testes com diâmetro da pápula superior em 3mm.

A asma foi definida pela resposta positiva à pergunta “Alguma vez teve asma” e a pelo menos um dos seguintes sintomas nos últimos 12 meses: 1) Sibilos ou pieira no peito, 2) Acordar com sensação de aperto no peito, 3) Acordar com falta de ar, 4) Acordar com um ataque de tosse.

Foi ainda analisado o grupo de indivíduos que referiu ter tido alguma vez asma e ter tido uma crise de asma nos últimos 12 meses.

A rinite alérgica foi definida como uma resposta positiva à pergunta “Tem alguma alergia nasal ou rinite?” e foi classificada em intermitente e persistente de acordo com critérios do *Allergic Rhinitis and Impact on Asthma* (ARIA)¹³.

A rinosinusite crónica foi definida segundo os critérios do *European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2007* (EP3OS), ou seja, pela presença de mais de dois dos seguintes sintomas durante pelo menos 12 semanas no último ano: 1) Obstrução nasal, 2) Secreção nasal, 3) Dor ou pressão facial, 4) Redução do sentido do olfacto, considerando pelo menos um dos sintomas obstrução nasal ou corrimento nasal¹⁸.

O consentimento informado foi obtido e o estudo foi aprovado pelo Comité de Ética da Instituição onde o estudo foi realizado.

Análise estatística

A prevalência da asma, rinite e rinosinusite crónica foi determinada nos indivíduos que completaram o questionário. De acordo com as variáveis existentes foram calculados em SPSS 19.0 as frequências absolutas e relativas das questões em estudo.

RESULTADOS

Foi observado o diagnóstico de asma em 16,8% da população (Quadro 1).

A análise global dos resultados dos inquéritos permitiu evidenciar que 18,4% (n=405) dos indivíduos responderam

Quadro 1. Prevalência de patologia respiratória

Patologia	Asma	Rinite	Sinusite
Prevalência	16,8%	33,6%	27%

Quadro 2. Sintomas de asma

Alguma vez teve asma	18,4%
Pieira no último ano	25,2%
Pieira e dispneia no último ano	17,6%
Expectoração brônquica crónica	23,9%

positivamente à questão “Alguma vez teve asma?” (Quadro 2) embora só 44,6% deste grupo (n=180) respondesse positivamente à questão “Teve um ataque de asma nos últimos 12 meses?” Este grupo de indivíduos corresponde a 8,2% do grupo total de inquiridos.

Foi ainda possível observar que estavam medicados para a asma 51,8% (n=211) dos 405 indivíduos que referiam alguma vez ter tido asma.

Se analisarmos os indivíduos que deram respostas negativas à questão “Teve um ataque de asma nos últimos 12 meses” mas que deram resposta positiva a “Presentemente está a tomar remédios para a asma?” encontramos um grupo de 70 indivíduos que cumpre medicação para a asma mas não teve nenhuma crise no último ano, correspondendo a 3,4% da população estudada. Foi ainda possível observar que 135 indivíduos, correspondendo a 6,1% da população estudada, cumpriam medicação para a asma mas tinham tido sintomas no último ano.

Relativamente às questões relacionadas com os sintomas de obstrução brônquica verificou-se que 25,2% dos indivíduos inquiridos (n=555) responderam positivamente à questão “Alguma vez teve chiadeira ou pieira no peito nos últimos 12 meses?” e 69,5% destes indivíduos referiram que a presença de sibilância estava associada a dispneia, ou seja, 17,6% da população avaliada.

Considerando a questão “Na maioria dos dias produz muco do seu peito durante um período de três meses por ano?” foi observada uma resposta positiva em 23,9% dos indivíduos inquiridos (n=524) (Quadro 2).

Foi também observado que 30,2% dos indivíduos inquiridos (n=664) referiu que “Já alguma vez fumou durante um ano”.

Apenas 172 indivíduos dos que responderam positivamente a “Na maioria dos dias produz muco do seu peito durante um período de três meses por ano?” eram fumadores, correspondendo a 32,8% desse grupo.

A prevalência de asma em não fumadores foi também de 16,8%.

Relativamente à presença de sintomas de doença nasal, responderam positivamente a “Teve rinite incluindo febre dos fenos?” 740 indivíduos, correspondendo a 33,6% dos inquiridos (Quadro 1). Quase a totalidade dos respondentes positivos (91,8%) afirmou que tinha tido sintomas que o perturbavam no último ano, embora destes só 38% preenchessem critérios de diagnóstico de rinite persistente.

Um grupo de 28,1% dos indivíduos estudados referia sintomas de dor ou pressão na região facial malar, supra-ciliar e periocular, correspondente aos seios perinasais. Em 32,5% dos indivíduos estudados foi observada referência a expectoração nasal ou rinorreia mucosa posterior e em 22,2% obstrução nasal por mais de 12 semanas no último ano. Em 27,1% dos indivíduos estudados foi feito o diagnóstico de sinusite crónica (Quadro 1).

Relativamente à patologia associada foi possível observar que, entre os doentes com critério de asma, 63,1% tinha também rinite.

Dos asmáticos, 74,3% tinha testes cutâneos positivos a aeroalergénios comuns. Só 9,5% dos doentes asmáticos estavam monossensibilizados, enquanto os restantes 64,8% estavam polissensibilizados. A percentagem de sensibilização nos indivíduos com rinite foi de 69,5%, sendo 8,8% monossensibilizados e 60,7%, polissensibilizados. No grupo controlo, sem asma ou rinite, 37,6% tinham testes cutâneos positivos.

DISCUSSÃO

A asma é uma doença crónica que atinge todos os grupos etários e é responsável por uma elevada morbidade. Em Portugal, tal como em outros países europeus, é responsável por elevados custos directos e indirectos,

como consultas médicas, medicação, idas ao serviço de urgência, e ainda absentismo laboral e escolar, estimando-se que o custo total em saúde da população asmática seja 4 vezes superior ao da população geral¹⁹.

A rinite envolve igualmente um elevado número de doentes estando frequentemente associada à asma brônquica. A rinite e a asma brônquica são consideradas as patologias crónicas mais prevalentes na infância. Mais recentemente tem sido reconhecida como uma patologia frequente e invalidante também em idosos. As interacções entre as vias aéreas inferiores e superiores são bem conhecidas aceitando-se que cerca de 80% dos asmáticos têm rinite e quase 40% dos doentes com rinite têm asma¹³. A presença de rinite tem sido correlacionada com maior gravidade da asma e menor resposta à terapêutica¹⁴.

Os estudos epidemiológicos de base populacional são fundamentais para um melhor conhecimento da doença e do seu impacto individual e social. A aplicação de inquéritos padronizados e validados é indispensável para a credibilidade destes estudos. É considerado fundamental definir os critérios que suportam o diagnóstico epidemiológico de forma a poder comparar cientificamente os resultados obtidos. A inclusão de perguntas complementares permite uma discussão fundada da relevância clínica dos resultados obtidos.

No presente trabalho foram utilizados inquéritos desenvolvidos para estudos epidemiológicos na asma e rinite a aplicar na população europeia. Foi efectuada a tradução e a retroversão da versão traduzida para comparação com a versão original. O inquérito foi validado para a população portuguesa e utilizado no presente estudo. Foi encontrada uma prevalência de asma em 16,8% da população estudada.

Esta prevalência é consideravelmente superior à de 6% encontrada no *European Community Respiratory Health Respiratory Survey* (ECHRS) realizado em Coimbra há cerca de 20 anos⁵.

O *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC), estudou a prevalência das doenças alérgicas em

idade pediátrica, com a participação de mais de 60 países. Os resultados da fase I do estudo ISAAC (1994/95) demonstraram que a prevalência internacional da asma em idade escolar variava de menos de 2% até mais de 30%. Em Portugal a prevalência foi de 12,9% (6/7 anos) e 9,2% (13/14 anos)^{6,20}. A repetição do estudo com a mesma metodologia em 2002, permitiu verificar uma estabilização da prevalência de sintomas de asma no último ano no grupo etário dos 6/7 anos, tendo aumentado significativamente entre os adolescentes, de 9,2% para 11,8%. A aplicação do inquérito na região de Lisboa a crianças com idades entre os 9 e os 11 anos revelou uma prevalência de asma activa de 15,7%^{21,22}.

Um elevado número de indivíduos, correspondendo a 18,4% da população estudada, referiu que tinha tido asma alguma vez na vida. Este valor estará provavelmente associado ao facto de estar incluída uma população entre os 18 e os 74 anos que, ao longo da vida, terá tido manifestações de obstrução das vias respiratórias por períodos prolongados identificadas como asma²³.

Mais de 25% dos indivíduos inquiridos referiu que tinha chiadeira ou pieira no peito nos últimos 12 meses e em quase 70% dos casos essa pieira acompanhava-se de dispneia. A percentagem de respostas assinalando a existência de sibilância durante o último ano foi mais elevada que a referida num trabalho publicado em 1996, que foi de 20,7%²⁴. Num estudo efectuado pela Direcção Geral de Saúde, em 2003, em que foram inquiridos 8785 jovens com idades compreendidas entre os 11 e os 19 anos, 19,5% dos inquiridos referiam episódios de sibilância nos últimos 12 meses²⁵. Estes sintomas de redução de calibre brônquico com intensidade variável estarão necessariamente associados a inflamação, exsudação, hipersecreção ou espasmo muscular transitórios, constituindo uma realidade referida em diversos estudos clínicos e epidemiológicos, inconclusiva relativamente à etiologia e de significado clínico discutível. Podem por isso reflectir uma resposta brônquica à agressão susceptível de ser enquadrável, em alguns casos, no diagnóstico de asma brônquica intermitente.

Se considerarmos a presença de sintomas de asma no último ano no grupo de doentes que tinha previamente afirmado que já alguma vez tinha tido asma, a prevalência era de 8,2% do grupo total de inquiridos. A inclusão de uma questão direccionada ao uso regular de fármacos para a asma permite discutir alguns aspectos pertinentes. De facto, um dado curioso que ressalta deste estudo, é que 3,4% dos doentes terem referido estar assintomáticos nos últimos 12 meses mas simultaneamente terem afirmado que estavam a cumprir medicação para a asma. Estes dados sugerem que a asma actual / activa pode afectar cerca de 12% da população estudada.

O tabagismo activo é reconhecidamente um factor de agravamento da patologia respiratória crónica obstrutiva, nomeadamente da asma brônquica e o principal factor etiológico da DPOC. De acordo com o *Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases (GARD)* a DPOC caracteriza-se, a nível pulmonar, pela limitação ao fluxo aéreo, que é habitualmente progressiva e associada a uma resposta inflamatória anormal do pulmão às partículas e gases nocivos. Esta situação é frequentemente diagnosticada em estados avançados da doença e evolui com expectoração crónica associada²⁶. Considerando a questão “Na maioria dos dias produz muco do seu peito durante um período de três meses por ano?” foram observadas respostas positivas em 23,9% dos indivíduos inquiridos. Se considerarmos apenas os indivíduos com mais de 40 anos essa percentagem subiu para 25,6%. Foi também observado que 30,2% dos indivíduos inquiridos confirmou que “Já alguma vez fumou durante um ano” subindo a percentagem para 33,4% se considerarmos apenas os indivíduos com mais de 40 anos. Contudo, só 7,8 % dos indivíduos incluídos no estudo responderam afirmativamente às 2 questões. A prevalência de asma foi idêntica em fumadores e em não fumadores, o que sugere que a prevalência de asma neste estudo não estará sobrevalorizada pela eventual inclusão de casos de DPOC.

A prevalência de rinite considerando a resposta positiva à pergunta “Teve rinite incluindo febre dos fenos” foi de 33,6%. Este valor é ligeiramente superior ao encontra-

do no estudo epidemiológico populacional realizado em Portugal, publicado em 2007, que foi de 26,1%²⁷. Nesse estudo o diagnóstico foi obtido a partir de um questionário baseado em sintomas. A prevalência no sexo feminino foi ligeiramente superior, de 36,9% comparativamente a 28,7% no sexo masculino. Esta prevalência mais elevada nas mulheres já tinha sido observada no estudo de 2007, com valores de 28,2% vs 22,2% para o sexo masculino. O grupo de indivíduos com mais de 65 anos tinha prevalência inferior, de 26%, seguida pelos indivíduos com menos de 25 anos, que tinham uma prevalência de 28,4% e, finalmente, o grupo com idades compreendidas entre os 25 e os 64 anos que tinha uma prevalência de 36,7%. No estudo de 2007 a prevalência de rinite não diferia muito entre os grupos etários analisados. A fase II do ISAAC conduzida em 2002 encontrou uma prevalência de rinite de 27%, em adolescentes entre os 13 e os 14 anos²². No presente trabalho 91,8% dos indivíduos que tinham diagnóstico de rinite afirmavam que esta patologia os tinha perturbado nos últimos 12 meses. No estudo de 2007²⁷ foi também observada uma grande concordância entre o reconhecimento de sintomas e a sua presença nos últimos 12 meses, o que está de acordo com o carácter crónico da doença e com a recorrência dos sintomas que lhe estão associados.

A caracterização das queixas nasais permitiu enquadrar estes doentes na classificação de gravidade definida pelo ARIA. A percentagem de indivíduos que neste estudo apresentou critérios para rinite persistente²⁸ foi de 38%, por isso inferior ao resultado obtido no estudo de 2007 que foi de 52%²⁷.

A prevalência de sinusite crónica foi de 27%, sendo o sintoma mais referido o corrimento nasal mucoso persistente a nível da orofaringe que afectava 32,4% dos inquiridos. Para a *self-reported* sinusite que teve prévio diagnóstico médico o valor foi de apenas 19%. Esta prevalência é mais elevada do que a observada noutros países europeus. Uma possível explicação pode residir na elevada prevalência de rinite em Portugal, que na forma persistente e grave tem algumas manifestações clínicas sobreponíveis à

sinusite. A elevada prevalência de sensibilização a alérgenos peranuais também contribui para estes dados. Uma vez que rinite e sinusite habitualmente coexistem no mesmo doente, adopta-se frequentemente a terminologia de rino sinusite^{29,30}.

Assim, resulta deste estudo populacional epidemiológico primariamente dirigido à determinação da prevalência da asma e de patologia associada na região centro de Portugal, que a prevalência de rinite e da sinusite se aproxima dos 30%. Estes valores confirmam a importância clínica crescente em Portugal desta patologia crónica *major* em todos os grupos etários. Estas percentagens estão situadas nos intervalos referidos noutros estudos Europeus, que também apresentam alguma dispersão em larga medida dependente da metodologia utilizada^{8,29}.

Mais de dois terços dos doentes asmáticos estudados eram alérgicos, enquanto na população controlo, a sensibilização a alérgenos ambientais estava reduzida a 37,6%. A percentagem de indivíduos com rinite que apresentava sensibilização alérgica foi elevada mas discretamente inferior à observada nos indivíduos com asma. Em ambos os casos a maioria dos indivíduos estava polissensibilizada.

Em síntese este estudo epidemiológico populacional revelou uma prevalência de asma de 16,8%, uma prevalência de rinite de 33,6% e uma prevalência de sinusite de 27%. Dos indivíduos estudados, 74,3% com asma e 69,5% com rinite, eram alérgicos.

Financiamento: *Global Allergy and Asthma European Network (GA²LEN) funded through the Sixth European Union Framework program for research, contract no. FOOD-CT-2004-506378.*

Declaração de conflitos de interesse: Nenhum.

Contacto:

Ana Todo-Bom

Serviço de Imunoalergologia, Hospitais da Universidade de Coimbra
Praceta Prof. Mota Pinto

3000-075 Coimbra

E-mail: flcosta@netcabo.pt

REFERÊNCIAS

1. Global Initiative for Asthma: global strategy for asthma management and prevention (GINA). Bethesda (MD): National Institute of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute; 2006.
2. Braido F, Bousquet PJ, Brzoza Z, Canonica GW, Compalati E, Fiocchi A, et al. Specific recommendations for PROs and HRQoL assessment in allergic rhinitis and/or asthma: a GA(2)LEN taskforce position paper. *Allergy* 2010;65:959-68.
3. Global strategy for asthma management and prevention (updated 2008): Global Initiative for Asthma (GINA). URL: <http://www.ginasthma.org>.
4. Todo Bom A, Mota Pinto A. Allergic respiratory diseases in the elderly. *Respir Med* 2009;103:1614-22.
5. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS). Variations in the prevalence of respiratory symptoms, self-reported asthma attacks, and use of asthma medication in the ECHRS. *Eur Respir J* 1996;9:687-95.
6. ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
7. Morais-Almeida M, Nunes C, Gaspar A, Falcão H, Branco Ferreira M, Todo-Bom A, et al. Rinite em idade pré-escolar: prevalência e caracterização. Estudo ARPA Kids. *Rev Port Imunoalergologia* 2007;15:387-410.
8. Hastan D, Fokkens WJ, Bachert C, Newson RB, Bislimovska J, Bockelbrink A, et al. Chronic rhinosinusitis in Europe – an underestimated disease. A GA²LEN study. *Allergy* 2011;66:1216-23.
9. Sin BA, Akkoca O, Saryal S, Oner F, Misirligil Z. Differences between asthma and COPD in the elderly. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:44-50.
10. Bellia V, Battaglia S, Catalano F, Scichilone N, Incalzi RA, Imperiale C, et al. Aging and disability affect misdiagnosis of COPD in elderly asthmatics. *Chest* 2003;123:1066-72.
11. Ponsobly A, Gatenby P, Glasgow N, Multins R, McDonald T, Hurwitz M. Which clinical sub-groups within the spectrum of child asthma are attributable to atopy? *Chest* 2002;121:135-42.
12. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999;54:268-72.
13. Bousquet J, Van Cauwenberg P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl 5):147-334.
14. Ponte EV, Franco R, Nascimento HF, Souza-Machado A, Cunha S, Barreto ML, et al. Lack of control of severe asthma is associated with co-existence of moderate-to-severe rhinitis. *Allergy* 2008;63:564-9.
15. Bachert C, Patou J, Cauwenberge V. The role of sinus disease in asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006;6:29-36.
16. Jarvis D, Newson R, Lotvall J, Hastan D, Tomassen P, Keil T, et al. Asthma in adults and its association with chronic rhinosinusitis: the GA2LEN survey in Europe. *Allergy* 2012;67:91-8.
17. Bousquet PJ, Burbach G, Heinzerling LM, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, et al. GA2LEN skin test study III: minimum battery of test inhalent allergens needed in epidemiological studies in patients. *Allergy* 2009;64:1656-62.
18. Tomassen P, Newson RB, Hoffmans R, Lotvall J, Cardell LO, Gunnbjornsdottir M, et al. Reliability of EP3OS symptom criteria and nasal endoscopy in the assessment of chronic rhinosinusitis – a GA(2)LEN study. *Allergy* 2010;66:556-61.
19. Nunes C, Ladeira S. O impacto económico da asma em avaliação contínua. *Rev Port Imunoalergologia* 2004;12:114-28.
20. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
21. Rosado Pinto J, Nunes C, Chieira ML, Pinheiro JA, Santos JL, Praça F, et al. ISAAC: *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* – O projecto mundial e a sua expressão em Portugal. In: Rosado Pinto J, Morais Almeida M (Eds.). *A Criança Asmática no Mundo da Alergia*. Euromédice, Edições Médicas Lda; 2003:37-40.
22. Morais-Almeida M, Almeida T, Sampaio G, Romeira A, Braga C, Gaspar A, et al. ISAAC Fase II – Lisboa. In: Rosado Pinto J, Morais Almeida M (Eds.). *A Criança Asmática no Mundo da Alergia*. Euromédice, Edições Médicas Lda; 2003:41-3.
23. Moorman JE, Rudd RA, Johnson CA, King M, Minor P, Bailey C, et al. National surveillance for asthma-United States, 1980-2004. *MMWR Surveill Summ* 2007;56:1-54.
24. Loureiro AC, Chieira C, Pereira AC, Todo-Bom A, Faria E, Alendouro P, et al. Estudos epidemiológicos da Asma Brônquica numa população adulta. *Rev Port Imunoalergol* 1996;4:35-54.
25. Inquérito de Saúde aos Adolescentes nas Escolas. Direcção Geral de Saúde 2003.
26. GARD – Vigilância global, prevenção e controlo das Doenças Respiratórias Crónicas – Uma abordagem integradora. Editores: Jean Bousquet, Nikolai Khaltaev. Organização Mundial de Saúde 2007. Versão Portuguesa – Direcção Geral de Saúde, Lisboa, 2008.
27. Todo-Bom A, Loureiro C, Almeida MM, Nunes C, Delgado L, Bousquet J, et al. Epidemiology of rhinitis in Portugal: evaluation of the intermittent and the persistent types. *Allergy* 2007;62:1038-43.
28. Bauchau V, Durham SR. Epidemiological characterization of the intermittent and persistent types of allergic rhinitis. *Allergy* 2005;60:350-3.
29. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, et al. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA) 2008 update. *Allergy* 2008;63(Suppl 86):8-160.
30. Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy* 2009;64:1498-506.