

Epidemiologia da asma

CARLOS NUNES*, SUSEL LADEIRA**

RESUMO

Os autores revêm os conceitos epidemiológicos de forma geral e em especial sobre as doenças respiratórias crônicas cujo paradigma é a asma.

Aborda a história natural da doença e o seu relacionamento com as causas responsáveis pelo aumento da prevalência da asma e suas relações com o ambiente, quer de interior (*in door*) quer de exterior (*out door*).

É estudada a epidemiologia da asma, seu diagnóstico individual quer através de rastreios, quer através de inquéritos com ou sem observação clínica, e coadjuvada ou não com outros meios de apoio diagnósticos (provas de sensibilidade cutânea, provas de função nasal, provas de função pulmonar, etc.).

Aborda-se a sensibilidade e a especificidade dos vários métodos epidemiológicos que nos últimos 20 anos têm vindo a ser desenvolvidos quer a nível nacional quer internacional. Refere-se a metodologia utilizada para os estudos epidemiológicos da asma e suas implicações nos resultados apurados sobre a sua incidência e prevalência. Avaliam-se métodos usados em estudos por rastreios, inquéritos, observações clínicas em ambulatório, idas a serviços de atendimento permanente ou urgência e a nível de internamento hospitalar.

Após uma análise dos vários estudos epidemiológicos efectuados a nível mundial, verifica-se que a incidência e a prevalência da asma estão a aumentar em ambos os sexos, embora com predominância no sexo masculino.

Analisa-se a componente genética e ambiental da asma e suas eventuais relações com o aumento da prevalência da doença.

Faz-se também a análise da importância de linhas globais de actuação (*guidelines*) a nível internacional (referenciadas pela OMS) e sua aplicação a nível nacional.

Finalmente, aborda-se a análise de estudos de coortes a nível nacional por largos períodos de tempo

que podem dar uma noção da evolução da asma desde a infância até à idade adulta.

ABSTRACT

EPIDEMIOLOGY OF ASTHMA

The authors reviews the epidemiological concepts of respiratory chronic diseases in general and asthma in particular.

The approach to asthma natural history and its increasing prevalence is analysed. The authors analysed also their relationship with environmental (out door) and lifestyle (in door). Therefore the authors consider the new approaching of the individual diagnostic of asthma, either conjugated or not to other diagnostic methods, («prick» tests, nasal provocation tests, lung function tests, etc.)

The methodology related to specificity and sensibility of several epidemiological methods to study asthma incidence and prevalence since 1980 is considered, either in Portugal or worldwide.

In last years throughout various epidemiological studies worldwide, we can testify that asthma incidence and prevalence is increasing through all countries independent of their economic status. However, male incidence of asthma is increasing more than in females, although in several countries this difference is not statistically significant.

Genetic of asthma and environment impact in the increasing of asthma prevalence is studied.

Also is considered the practical importance of using guidelines for asthma diagnostic, evaluation and treatment as GINA project is making with agreement of WHO.

Finally, the author summarizes some cohort studies in asthmatic children and their evolutions from childhood to adulthood.

INTRODUÇÃO

Inicialmente a Epidemiologia foi considerada como uma ciência que estudava as grandes epidemias, ou seja das doenças contagiosas; este conceito sofreu na segunda metade do século XX uma evolução e transformação profunda, tendo hoje em dia um sentido muito mais lato

* Especialista em Imunoalergologia, Centro de Imunoalergologia do Algarve

** Chefe de Serviço de Saúde Pública, Região de Saúde do Algarve

e abrangente, podendo considerar-se a epidemiologia como o estudo da distribuição e da dinâmica das doenças na população humana. É uma ciência que contribui para a compreensão da doença e que conduz a eficazes métodos de prevenção. Situa-se, portanto, na área da Ecologia Humana, pois interessa-se pelas acções entre a população e numerosos factores, exógenos e endógenos, que podem influenciar a saúde e bem-estar. Os princípios, as técnicas e as aplicações da epidemiologia moderna, baseiam-se no facto da saúde ser o produto da interacção constante entre o Homem e o Ambiente, podendo dela resultar uma situação de equilíbrio - Saúde, ou de desequilíbrio - Doença.

O estudo epidemiológico tem-se revelado especialmente eficaz na determinação de agentes etiológicos, factores de susceptibilidade, modos de transmissão e determinantes ambientais da doença. Ao epidemiologista interessa não apenas os casos de doença, mas também a população em que estes casos se verificam.

No que concerne o tema que estamos a debater, a **asma**, há que distinguir entre um caso de doença (p. ex. um ou uns asmáticos) e um conjunto de casos representando a doença numa população (a asma). A epidemiologia intervém em ambos os casos.

No primeiro caso, a história clínica do doente reveste-se muitas vezes de especial importância, uma vez que nos pode dar informações respeitantes a tipos e períodos de exposição a alérgenos, susceptibilidades, factores de risco, curso da doença e a outros factores. O exame físico é importante para a classificação dos indivíduos doentes, não só por apresentarem a doença em estudo, mas também para melhor conhecimento da evolução clínica da doença. Os exames complementares de diagnóstico têm interesse para o mesmo fim e também são essenciais para o conhecimento de casos clinicamente inaparentes e que muitas vezes esclarecem a patogenia da doença.

No segundo caso, a epidemiologia é útil para considerar critérios de diagnóstico em grande escala ou para estudar métodos de intervenção para um determinado estudo referente à doença; só assim é possível estabelecer taxas de incidência específica para a idade, raça, sexo ou área geográfica e determinar as tendências da doença (p. ex. factores climáticos, familiares ou comunitários). O conhecimento clínico é importante para o tratamento eficaz do doente mas, por si só não é suficiente para controlar uma doença disseminada numa determinada população. Pode definir-se o clínico como o "microscopista" e o epidemiologista como o "telescopista" (fig. 1).

Relativamente à asma podemos esquematizar uma rede, ou conjunto de causas que determinam o aparecimento da doença, e fazer uma análise comparativa com um conjunto de consequências a que pode levar essa mesma doença.

	Análise Clínica	Análise Epidemiológica
Objectivo	Doente	Doença
Diagnóstico	Definição e identificação	Identificação de Grupo
Etiológico	Causas de aparição	Causas de aparição e formas de disseminação na população
Terapêutica	Cura	Controle ou Erradicação
Avaliação do sucesso	Certificação da Melhoria Controle da Cura	Análise do impacto de intervenção Controle da Doença e seu Biótipo

Figura 1

A asma, por ser uma doença de características inflamatórias e crónica, é um bom exemplo em como se pode analisar o "curso natural da doença" (fig. 3) utilizando o método epidemiológico.

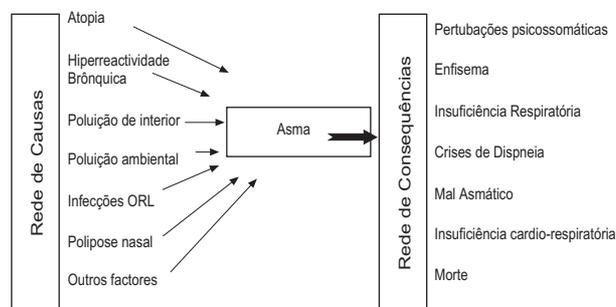


Figura 2

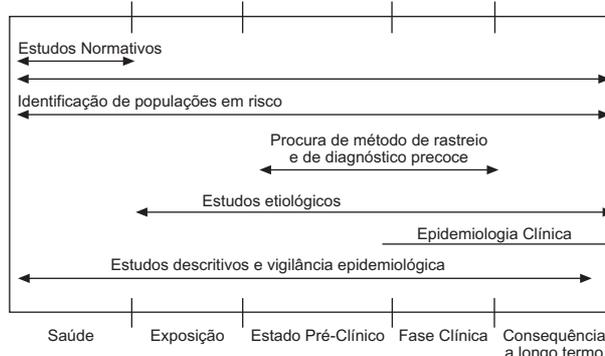


Figura 3

EVOLUÇÃO NATURAL DE DOENÇA

No entanto, no estudo epidemiológico com as características da asma em que é necessário fazer uma análise exaustiva da interacção entre o Homem e o Ambiente, é importante ter em mente a variabilidade que estes factores representam :

1. Há uma grande variabilidade de factores etiológicos
2. Há uma importante diversidade de respostas biológicas
3. Há um número crescente de indivíduos atingidos (p. ex. só o crescimento demográfico é uma causa real)

4. Todas as intervenções, clínicas individuais ou através de programas específicos, tornam-se factores modificadores (p. ex. um determinado rastreio coloca problemas no atendimento público subsequente a sua efectuação)
5. Há uma variabilidade de factores agindo sobre cada um dos indivíduos
 - Químicos (alimentos, poluentes, etc.)
 - Físicos (clima, radiações, etc.)
 - Biológicos (fauna, flora, microrganismo, etc.)
 - Sociais (actividade profissional e não profissional, relações intra e inter-grupos)

O estudo epidemiológico da asma para além de ser o factor decisivo para o conhecimento da doença é importante para:

- Contribuir e definir os melhores métodos de diagnóstico; definir a doença e contribuir para a sua classificação
- Identificar o grau de saúde ou a amplitude de uma doença numa dada população; identificar os grupos de risco; definir e estabelecer programas de saúde
- Descobrir a(s) causa(s) de aparição da doença e a sua persistência na comunidade (esta é a base lógica da prevenção)
- Avaliar os programas de saúde (prevenção, tratamento, apoios, modificação de atitudes, recuperação ou readaptação)
- Estudar a evolução da saúde, das doenças e modificações das características biológicas (vigilância epidemiológica)

MÉTODOS

A metodologia de um estudo epidemiológico da asma numa população pode ser efectuada através de estudo clínico individual, ou por rastreio.

Para um bom **diagnóstico individual** deve atender-se a que:

1. critério de diagnóstico deverá estar relacionado com o grupo populacional donde o indivíduo provém;
2. um só valor ou apenas uma determinada característica da doença, na maior parte das vezes não é suficiente para a caracterizar e, terão de procurar-se outros sinais (p. ex. a hiperreactividade brônquica não é encontrada apenas na asma);
3. valor dos métodos de diagnóstico está relacionado com os métodos de referência, devendo estes idealmente serem irrefutáveis;
4. mesmo dispondo de um bom teste de diagnóstico, as observações estão sujeitas a variações (p. ex. IgE alta e parasitose).

Quanto ao **método de rastreio**, este pode ser :

1. simples (p. ex. um só teste);
2. múltiplo (vários testes – IgE, hiperreactividade brônquica, pieira, etc.);
3. multifásico (vários testes e/ou em várias etapas);
4. ocasional (inspecção militar);
5. sistemático (abrange toda a população);
6. selectivo (em famílias atópicas);
7. precoce (IgE no cordão umbilical);
8. tardio (casos sub-diagnosticados) e
9. contínuo (vigilância epidemiológica)

Qualquer que seja o método utilizado deverá ser sempre definida a sua *sensibilidade* e *especificidade*. A *sensibilidade* de um método indica a proporção do total de doentes que é possível identificar na população (resultados positivos). A *especificidade* de um método indica a proporção dos indivíduos saudáveis e confirmados como tais pelo resultado negativo. É importante referir que o valor recíproco (1-sensibilidade) traduz os falsos positivos e sobrecarrega custos e capacidade de intervenção.

Para utilização do método de rastreio tem de ser muito bem definido o objectivo a estudar. Após o que será escolhida a população a estudar. Esta deverá ser representativa, sendo habitualmente utilizada a sondagem aleatória, cuidadosamente delineada de forma a evitar bias. A sondagem aleatória pode ser simples, por estratos, por grupos ou combinada.

A precisão da amostra deve ser definida, p. ex. podemos desejarmos uma sensibilidade de 5 a 10% para uma doença como a asma, mas para doenças menos frequentes temos de desenhar uma amostra com uma sensibilidade muito mais baixa. Os métodos de medida deverão ser compreensíveis, fiáveis, padronizados, comparáveis, reprodutíveis e relacionados com a doença a estudar; o estudo pode ser efectuado por inquérito escrito ou verbal, dirigido ao indivíduo, ou aos pais se for menor.

A planificação dos recursos humanos e técnicos deverá estar previamente definida, ou far-se-á um estudo prévio, habitualmente designado por *estudo piloto* para redefinir o estudo epidemiológico propriamente dito. Em qualquer das situações, a análise estatística deverá ser previamente definida (p. ex. erro padrão <5%).

De forma a evitar erros no estudo de *incidência* e *prevalência* de asma é importante que:

- Sejam efectuados estudos na mesma área geográfica mas em diferentes períodos, usando os mesmos questionários e métodos
- Utilizar medidas objectivas, como o exame clínico, estudos de função respiratória e estes, se possível com provas de hiperreactividade brônquica directa (histamina, metacolina) ou indirecta (inalação de ar frio ou exercício físico), nos indivíduos inquiridos e que responderam positivamente.

Efectuar estudos noutras áreas geográficas utilizando os mesmos questionários e métodos.

ASMA – ESTUDOS

A asma brônquica é uma doença cujo conhecimento se perde no tempo.

De facto, já na Antiguidade Clássica existiam referências a esta afecção. No Egipto, em papiros do segundo milénio AC, foi encontrada a descrição de uma afecção interpretada como sendo a asma, para a qual se recomendavam medicamentos como o Hyoscyamus.

A palavra asma tem as suas raízes no grego (significando: arquejante, ofegante) e atribui-se a sua paternidade a Hipócrates (460-370 AC). Aliás esta afecção é referida na sua obra "Dos ares, das águas e dos lugares".

Esta entidade nosológica mereceu, neste seu longo percurso histórico, o interesse e a preocupação de muitos investigadores, mas só no séc. XVII aparece a primeira descrição da sua patogenia (van Helmont) sendo, igualmente nessa altura, publicado o primeiro livro sobre a doença (A Treatise of the Asthma, John Floyer, London, 1698).

A asma brônquica parecia ser uma doença rara no século passado. Em 1882 Steavenson¹ referia que, num período de 10 anos, 21 doentes de um total de 21892 (0,1%), foram admitidos por asma no S. Bart's Hospital em Londres. Mas foi já no nosso século, e principalmente nas últimas décadas, que os resultados de profícua investigação sobre a patogenia e terapêutica nos conduziram a conceitos que vieram impulsionar decisiva e positivamente a abordagem dos nossos doentes, com consideráveis benefícios para a sua saúde e inegáveis repercussões na sua qualidade de vida. Em 1935 na Suécia,² 1% da população encontrava-se afectada por asma e, presentemente, aquele valor passou para 5%.

Na realidade, a asma brônquica afecta muitos milhões de seres humanos em todo o Mundo, e por ser potencialmente incapacitante e fatal, tem um considerável impacto sobre o doente, a sua família e mesmo sobre a sociedade. É também uma doença que preocupa os governos, pois o seu tratamento atinge custos directos e indirectos muito elevados.

As doenças alérgicas em geral e a asma em particular, têm vindo a aumentar de incidência (casos novos) e de prevalência (casos novos e velhos). O estudo da incidência permite avaliar a velocidade de propagação da doença numa população.

Pensa-se que a prevalência mundial de atopia afecta cerca de 10-15% da população total.

De entre as doenças alérgicas, a asma brônquica pelas suas características gerais (com carácter de reversibilidade da hiperreactividade brônquica e afectando todas as idades) e, pelas suas características específicas (crises de curta duração afectando desde tenra idade a vida dos doentes),

gera incapacidade transitória aos doentes, impedindo-os de efectuar normalmente a sua vida, com frequente necessidade de recorrer a cuidados médicos, incluindo os hospitalares, quer através do serviço de urgência quer através de internamento.

A asma brônquica é, actualmente após consenso no projecto GINA (Global Initiatives for Asthma),³ definida como: "uma alteração inflamatória crónica das vias aéreas, na qual muitas células desempenham um papel activo, particularmente mastócitos, eosinófilos e linfócitos T, esta inflamação, em indivíduos susceptíveis, origina episódios recorrentes de pieira, dispneia, aperto torácico e tosse, particularmente nocturna ou no início da manhã; estes sintomas estão, geralmente, associados a uma obstrução generalizada, mas variável, das vias aéreas, que é, pelo menos, parcialmente reversível, espontaneamente ou através de tratamento; esta inflamação também origina um aumento da reactividade brônquica a uma variedade de estímulos".

A morbidade por asma tem sido estudada por diversos autores, e cada vez em grupos etários mais baixos.

Em 1978 a OMS⁴ (Organização Mundial de Saúde) sentindo a importância e o impacto que a doença estava a ter na sociedade reuniu, vários peritos para analisar a doença nas suas várias formas. Então da análise da situação verificou-se que a asma é uma doença multifactorial, que tem sido associada a factores familiares, alérgicos, emocionais, climáticos, poluição ambiental (poluentes aéreos e domésticos), infecções e actividade física.

Nos EUA, em 1990, o NHANES⁵ (National Health and Nutrition Examination Survey) verificou que entre os 6 meses e os 11 anos de idade, foi encontrada asma em 3% dos indivíduos de raça branca e 7,2% nos Afro-Americanos. Também foi verificado, principalmente nas cidades, que a morbidade e a mortalidade têm vindo a crescer desproporcionalmente entre a população mais carenciada e de determinadas etnias. Em edição recente (Abril 98) o MMWR⁶ (Mortality and Morbidity Weekly Report), publicava um estudo global da evolução da morbidade e mortalidade por asma nos EUA de 1960 a 1995 efectuado pelo NCHS (National Center for Health Statistics). Nele se concluiu que a prevalência de asma, avaliada por inquérito (*self-report*) tem aumentado gradualmente em todas as regiões dos EUA. Nota-se também um grande acréscimo na prevalência de asma nos menores de 5 anos de idade. As hospitalizações por asma têm aumentado em muitas regiões dos EUA, embora em poucas regiões se tenha verificado um decréscimo. Durante este período de estudo verificou-se que a hospitalização por asma tem vindo a crescer nas crianças <5 anos de idade. A mortalidade, também, tem aumentado, mas não de uma forma uniforme em todos os estados de uma mesma região.

Nos países industrializados e mais desenvolvidos, para além do aumento da mortalidade por asma,

provavelmente está relacionado com o aumento da prevalência nas duas últimas décadas, verifica-se, também um aumento do número de observações clínicas e de admissões hospitalares por asma.

Nos últimos anos, a asma tem sido reconhecida como uma doença crónica importante e causadora de incapacidade em períodos curtos, a qual provoca um elevado absentismo, às aulas nos jovens, e ao trabalho, nos adultos. Esta doença tem sido estudada em vários países independentemente da população, grau de desenvolvimento sócio-económico e climático.

Algumas "epidemias" de asma foram estudadas, tais como o desastre de Donora (1948), a epidemia de Nova Orleães (1958), Londres (1952 e 1956), Tokyo-Yokowama (1946), Austrália (1967-8), na Nova Zelândia (1975) e mais recentemente em Barcelona (1992). Nalguns casos não se encontrou qualquer explicação para o acontecimento, enquanto noutros concluiu-se que foi devido a alterações bruscas das condições atmosféricas e/ou poluição atmosférica.

A incidência e prevalência de asma tem sido estudada através de quatro métodos:

1. resposta a inquérito, preenchido pelo próprio (adolescentes e adultos) ou pelos pais (crianças), o que é designada na nomenclatura anglo-saxónica - *self-reported*
2. consultas médicas em regime ambulatório (inclui consultas hospitalares)
3. idas aos serviços de urgência hospitalares
4. internamentos hospitalares

A maioria dos estudos epidemiológicos utiliza o método descrito em 1, ou seja utilizando um inquérito. Contudo, investigadores como Enarson,⁷ referem que a especificidade no diagnóstico de asma feita através de médico é de 92-99% contra 73-82% por intermédio das queixas do doente, mesmo em inquéritos especialmente testados e padronizados. No entanto, podem ser métodos que se complementam é desejável a utilização simultânea dos dois métodos. Muitos poucos países tem organização de saúde capaz de analisar estes métodos e as subsequentes variáveis, de forma correcta e contínua, daí haver oscilações pronunciadas nos valores de incidência e de prevalência de asma em trabalhos publicados sobre a epidemiologia desta doença.

Assim, os dados recolhidos das publicações referem-se em grande percentagem a prevalência recolhida por intermédio de inquérito. Quando num determinado estudo tenha havido observação clínica, efectuação de testes cutâneos para estudo de atopia, provas de função respiratória ou outros, tal será mencionado. Iremos abordar alguns dados por países, tentando abordar dados de estudos recentes comparativamente com dados de estudos efectuados há 2 ou 3 décadas, de forma a podermos analisar a evolução da asma a nível mundial.

A prevalência de asma a nível nacional nos EUA (inclui todas as idades, sexo e raça) aumentou 75% entre 1980 e 1994. Este acréscimo foi observado independentemente da raça, grupos sócio-económicos, sexo ou idade. O grande acréscimo (160%) foi verificado nas crianças com <5 anos de idade e um aumento de 74% nos indivíduos de idade entre os 5 e os 15 anos. A prevalência de asma, actualmente, situa-se entre 4,5% e 5,4%.

Nos EUA, autores como Shore e Arbeiter⁸ e outros tinham estudado (1980-87) em amostras de alguns milhares de indivíduos, a prevalência de asma nas escolas (em crianças com idades entre os 6 e os 15 anos) tendo encontrado valores entre 2% a 4,9% e com ratios masculino/feminino de 1,8 a 2,7. Há variações geográficas importantes - nos esquimós e nos índios americanos a asma é uma doença com muito menor prevalência e de muito menor mortalidade, sendo cerca de um terço dos valores médios dos EUA.

Também nos EUA e analisando as consultas médicas, verifica-se que houve, também, acréscimo; e este foi observado independentemente da raça, grupo sócio-económico, sexo ou idade. O total nacional passou de 2,1% (1975) para 3,9% (1995). Refira-se, que o atendimento em consulta hospitalar corresponde a <10% do total de consultas médicas em ambulatório. O número de observações nas urgências hospitalares, apenas passou a estar devidamente informatizado nos últimos anos, daí só haver dados fidedignos a nível nacional, a partir de 1992. Nesse ano 0,6% indivíduos foram aos serviços de urgência mas em 1995 tinha já aumentado para 0,7%. Quanto aos internamentos o acréscimo não foi tão pronunciado, se bem que tenha vindo a aumentar desde 1980. Nesse ano tinha havido 17,6% de internamento por asma e em 1994 passou a haver uma taxa de 18,1% tendo havido aumentos mais pronunciados nos anos intermédios.

No País mais populoso do mundo - China - num estudo que englobou 142.000 habitantes, foi encontrado uma prevalência global de 1,43% nas crianças e de 1,16% nos adultos e constataram-se diferenças entre a prevalência na cidade (0,69%) e a no campo (1,32%).⁹

Nas regiões da Papua (Nova Guiné),¹⁰ a asma é praticamente inexistente. Contrariamente na ilha Tristão da Cunha¹¹ a prevalência excede os 30%, porquanto foi povoada no séc. XVII por algumas famílias portadoras de asma brônquica.

A população escolar tem sido escolhida em vários países para estudos epidemiológicos de asma. Em Inglaterra, a prevalência de asma tem sido estudada por vários autores (Morrison Smith, Dawson e outros...),^{12, 13, 14, 15} os quais têm encontrado variações, desde 1,6% em Birmingham (1968) a 5,1% em Londres (1978), com valores intermédios em Aberdeen (4,8%) e na ilha de Wight (2,3%). No nordeste de Inglaterra, Lee¹⁶ encontrou prevalência de 11% em crianças portadoras de síbilos, o que contrastava com a prevalência

de asma propriamente dita, isto é, com confirmação, como o fez Holgate¹⁷ que encontrou entre 1,8% e 4,2% (incluiu inquérito e observação clínica). Nestes estudos o ratio masculino/feminino oscilava entre 1.2 a 2.2. Austin,¹⁸ em 1994, nas terras altas da Escócia onde existe fraca poluição mas com temperaturas baixas ao longo do ano, verificou a existência de 14% de asma em cerca de 2.000 alunos com idade de 12-13 anos. Neste trabalho utilizou a medição do PEF antes e após exercício físico e verificou que apenas 9% tinham apresentado uma queda de 15% no PEF. Num dos estudos efectuados por Burr¹⁹ foi verificado um aumento da prevalência de 6,5% nos < 12 anos entre 1973 e 1988. As hospitalizações por asma nos < 15 anos de idade têm vindo a aumentar nos últimos 30 anos em Inglaterra e também nos EUA e na Austrália, particularmente no subgrupo dos < 5 anos de idade.

O projecto ISAAC (International Study of Asthma and Allergies and Childhood)²⁰ implementado a nível Mundial nos últimos anos, teve uma grande participação a nível de Inglaterra. O ISAAC utiliza a metodologia de inquérito e/ou vídeo e incluía 2 grupos de crianças – um com idades de 6-7 anos e, um outro com idades de 13-14 anos. Em Inglaterra verificou-se uma prevalência de asma de 13%, a qual foi a mais alta, comparativamente a mais de quatro dezenas de países que participaram na 1ª fase projecto (estudo epidemiológico). Este projecto a nível Mundial encontrou na idade 6-7 anos, onde foram analisados dados referentes a um total de 208.743 indivíduos, uma prevalência média de asma em 11% dos inquiridos. No grupo etário dos 13-14 anos, que incluiu um total de 366.106 indivíduos, foi verificada uma prevalência média de asma em 11,7% dos inquiridos.

Na Península Ibérica os resultados do ISAAC foram variáveis. Os dados em Espanha no grupo dos 13-14 anos, que incluíram 9 centros (Almeria, Barcelona, Bilbao, Cádiz, Cartagena, Castellón, Pamplona, Valladolid e Valência),²¹ encontraram prevalência de asma em 7,6% dos indivíduos em Almeria (região sul) e 16,3% em Bilbao (região norte). Em Portugal colaboraram 5 centros (Coimbra, Funchal, Lisboa, Porto e Portimão)²² tendo-se verificado oscilações na prevalência mas não tão amplas. Assim, em Coimbra verificou-se 9,3%, no Funchal 13%, em Lisboa 12,3%, em Portimão 10,3% e no Porto 11,2%. Globalmente, em 1995-6, efectuaram-se 5.036 inquéritos em crianças de 6-7 anos, tendo-se verificado uma prevalência de asma em 11% das crianças, enquanto nos de 13-14 anos, em que foram estudados 11.427 indivíduos foi verificada a ocorrência de asma em 11,8 %.

Também em Barcelona foi efectuado por Busquets²³ um estudo com provas de exercício nos indivíduos dos 13-14 anos de idade incluídos no ISAAC. Verificou-se a existência de asma em apenas 4% dos indivíduos que foram sujeitos à prova do exercício em que era registado uma queda do PEF >15% do valor previsto. Na mesma área geográfica, Bardagi,²⁴ em 1993, tinha verificado a existência de broncoconstrição em 4,1% e de sintomas de

asma em 3,2% dos indivíduos (crianças e adolescentes) estudados.

Utilizando o método do exercício físico, na Dinamarca Host²⁵ encontrou uma prevalência de 7,2% enquanto Williams²⁶ em Inglaterra encontrou uma prevalência de 13% nos indivíduos. Contudo Powell²⁷ em Inglaterra também estudou a prevalência de asma após prova de esforço e, fê-lo em estudo longitudinal (várias sessões com intervalos de meses) em crianças dos 8-10 anos de idade. Concluiu que a prova de esforço não é suficientemente fidedigna como simples método para estudo da epidemiologia da asma. Semelhante conclusão foi obtida por Frischer²⁸ na Alemanha, onde estudou 1812 crianças dos 6-7 anos de idade por um período de 2 anos com efectuação de pelo menos 3 provas de esforço.

Na Suécia, em 1954 Kraepelien²⁹ efectuou estudos englobando toda a população escolar, que era constituída por 482.649 crianças. Neste trabalho foi encontrado asma em 0,7% dos indivíduos. Contudo, em Estocolmo (no mesmo ano) a prevalência era de 1,6%. Em estudos recentes (1991) de Alberg,³⁰ foi verificado em crianças em idade escolar de diferentes áreas geográficas uma prevalência de asma em 5,7%. Neste estudo foram efectuados testes de sensibilidade cutânea. Este mesmo autor, analisou dados de uma coorte total de recrutas com idades de 18-20 anos e verificou uma prevalência de asma em 5,6% dos indivíduos observados.

Na Noruega em 1981 Skarpaas³¹ encontrou uma incidência de 1,6% e uma prevalência de 3,1%, enquanto que Skjonberg³² comparou dados na mesma região geográfica e no mesmo grupo etário (crianças em idade escolar) verificou que em 1993 havia 4,2% de asma comparativamente a 2,2% em 1981. Também Nystad³³ comparou dados na população escolar, na mesma área geográfica (diferente da Skjonberg) dos 7 aos 15 anos de idade entre os anos de 1981 e 1994, tendo verificado um acréscimo de 3% para 9%.

Na Dinamarca, Frandesen³⁴ (1958) encontrou em 80.000 crianças uma prevalência de 0,8%, mas em estudo datado de 1978 (OMS - report) obteve uma prevalência de 2,7%. Em 1990 Varjonen³⁵ na Finlândia em indivíduos com idade de 15-16 anos encontrou uma prevalência de asma em 2,5% dos indivíduos. Este estudo incluía um inquérito e registo em fichas clínicas.

Na Europa do sul, têm sido encontrados valores diferentes. Assim, e enquanto Charpin³⁶ em França (1989) verificou a existência de asma em 6,7% em cerca de 1.000 crianças dos 9-11 que foram entrevistadas e a quem foram efectuadas provas de sensibilidade cutâneas. Na Turquia, segundo Kalayci,³⁷ havia uma prevalência de 2,5% em crianças que tinham sido observadas clinicamente. Na Geórgia, Gamkrelidze³⁸ utilizando a metodologia do ISAAC encontrou prevalência de asma em 1,7% e 2,4%, respectivamente em crianças no grupo etário dos 6-7 e de 13-14 anos de idade. Na Roménia em crianças de 13-14

anos de idade (ISAAC) Dumitrascu,³⁹ observou uma prevalência de asma em 3,7% dos inquiridos.

No Japão, Kagaminori⁴⁰ encontrou uma alta incidência (12,3%) de atopia em crianças em idade escolar, enquanto que obteve valores de prevalência de asma em 6,1% dos indivíduos.

País	Inquérito Escrito		Inquérito Vídeo		Severa
	Inquiridos	Asma	Severa	Asma	
China	19.235	3.1-5.1	0.4-0.9	1.3-3.3	0.8-1.6
Hong Kong	4.667	12.4	2.4	10.1	6.9
Japão	2.672	13.2	2.3	10.3	5.3
Malásia	6.414	6.8-8.9	1.3-1.8	3.8-5.3	2.1-2.7
Filipinas	3.207	12.3	2.3	9.6	4.9
Singapura	4.208	12.3	2.3	-	-
Tawain	16.383	4.2	1.0	5.7	2.9

Figura 4

Através do protocolo ISAAC aplicado na Ásia,⁴¹ verificaram-se valores diferentes em crianças com idade de 13-14 anos.

Na Austrália⁴² e Nova Zelândia,⁴³ as prevalências de asma encontradas têm sido mais elevadas. No European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) procedeu-se a um inquérito padronizado e aplicado em indivíduos com idades compreendidas entre os 20-48 anos de idade em 14 países e, verificou-se que a Nova Zelândia e a Austrália possuíam a maior prevalência de asma – 13 a 15%, no entanto nas áreas rurais havia uma prevalência de 5 a 8%.⁴⁴ O ECRHS quando aplicado em Espanha revelou existir uma variação de 1,5 a 3% e na Alemanha de 1,2 a 3,4%. no que concerne à prevalência de asma.⁴⁵

Num trabalho de grande envergadura e seriado, efectuado por Bauman⁴⁶ na Austrália, englobando 8.753 crianças de 5 a 12 anos, verificou-se a existência em 17,5% das crianças de sintomatologia relacionada com asma, contudo apenas um terço dos casos detectados estavam a ser seguidos na sua função respiratória, considerando-se assim que mesmo em programas dirigidos ainda uma maioria dos asmáticos estão subvalorizados e sub-tratados.

Em África, os estudos têm tido resultados controversos: Carswell (1977) registou, na Tanzânia⁴⁷ uma prevalência de 12,8% nas raparigas e 3,5% nos rapazes, mas Mitchell⁴⁸ (1970), noutra área, detectou uma prevalência de asma mais baixa (2,3%). Também na Nigéria (região norte), Wareel⁴⁹ (1975) notou escassos casos de asma, mas, na região sul, Aderle⁵⁰ (1979) detectou frequências significativas de asmáticos. A explicação provável para estes resultados será a existência de factores climáticos diferentes. Assim, nos climas húmidos e chuvosos há alta incidência de asma, enquanto que nos climas secos há uma baixa incidência. Outras alterações do ambiente têm

importância na prevalência de asma, por exemplo, no Kuwait, onde há 30 anos, segundo Wilkinson⁵¹ a existência de asma não era problema, presentemente existe uma morbidade de 18% (Ellul-Micallef).⁵² Esta diferença surgiu em consequência de um desequilíbrio ecológico do ambiente. O País vivia da pesca e era quase deserto, após a "era do petróleo" passou a dispor de água e de zonas arborizadas. A grande causa de asma, em cerca de 80%, passou a ser os pólenes, acrescido do problema que 66% da população actual não é natural do Kuwait.

Também na África do Sul a urbanização influenciou fortemente a prevalência da asma, em 1977, havia uma prevalência de 3,2% em áreas urbanas da cidade do Cabo e 0,14% na área rural do antigo Transvaal. Na Gâmbia Godfrey⁵³ em 1975, também registou resultados semelhantes em áreas urbanas versus áreas rurais.

Em Portugal, também têm vindo a ser efectuados estudos relativos à frequência de asma. Nós próprios⁵⁴ temos vindo a estudar a incidência e a prevalência da asma, em particular na região do Algarve. Assim, desde 1980 temos vindo a estudar a evolução de um grupo de crianças asmáticas com <10 anos de idade, comparativamente a um grupo homogéneo de crianças não portadores de asma, onde os indivíduos são observados semestralmente; utiliza-se um "score" de sintomas e são efectuadas provas de função respiratória. Temos verificado a existência de uma predominância de maior número de infecções ORL e brônquicas, havendo uma diminuição dos valores do PEF comparativamente aos não asmáticos. Em 1995, ou seja 15 anos após o início do estudo, verificámos que 22% dos indivíduos estão assintomáticos.

Em 1985 efectuámos (CNunes e SLadeira)⁵⁵ o primeiro grande estudo epidemiológico de asma a nível nacional. Nesse estudo englobámos um total dos indivíduos (5.500) em idade escolar (dos 7 aos 17 anos), tendo sido utilizado um inquérito (fig. 5), observação clínica, a medição do PEF com espirómetro de bolso; aos asmáticos foram efectuadas provas de função respiratória. Nesse estudo encontrámos uma incidência de 1,6% e uma prevalência de 3,4% com ratio M/F de 2,2.

Em 1990, Chieira e colaboradores,⁵⁶ estudaram a prevalência de asma e atopia em mancebos de 20 de idade, à data da inspecção militar. Encontraram uma prevalência de asma em 5,2% dos indivíduos e de atopia em 16,4%.

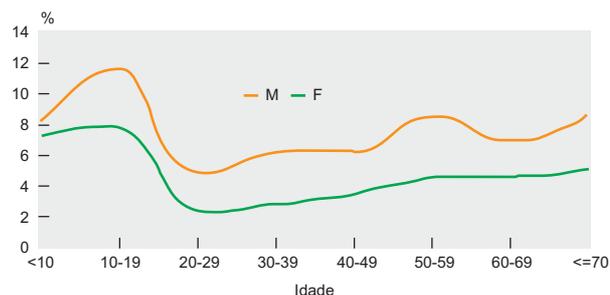


Figura 5

Posteriormente, em 1991, analisámos (CNunes e col.)⁵⁷ cerca de 65.000 consultas efectuados por médicos clínicos gerais nos centros de saúde do Algarve (seleccionados por uma amostra aleatória) durante um período de 12 meses. Encontrámos uma prevalência de asma em 5,5% dos indivíduos, com 7,4% nos homens e 4,5% nas mulheres, ou seja com um ratio M/F de 1,6.

Em 1992, A. Marques⁵⁸ e colaboradores, em inquérito padronizado internacionalmente (European Community Health Respiratory Survey), verificaram na área da cidade do Porto, uma prevalência de asma em 3,1% dos 2.086 indivíduos, com idades compreendidas entre os 20-44 anos de idade, que responderam a um inquérito via postal. Neste estudo, porém havia contrariamente à maioria dos estudos internacionais uma predominância do sexo feminino (3,5%) sobre o sexo masculino (2,7%). Em Coimbra, Loureiro e colaboradores⁵⁹ verificaram com a mesma metodologia a existência de prevalência de asma em 4,4% na amostra da população estudada, sendo 4,3% na área rural e em 4,5% na área urbana. Não abordaram a prevalência por sexo e constaram que apenas 42% dos inquiridos responderam ao inquérito.

O aumento da prevalência de asma a nível Mundial, torna esta doença cada vez mais importante, porquanto é uma doença crónica, o que se traduz por elevados custos, não só inerentes ao seu diagnóstico e tratamento mas também porque é causa de incapacidades em indivíduos na sua fase de vida activa. A possibilidade de diminuição da taxa de mortalidade específica por asma numa percentagem significativa de indivíduos, é também um factor de grande interesse. Pode dizer-se que a asma brônquica está a tornar-se um problema de saúde publica e os governos dos países mais desenvolvidos têm a curto prazo de desenvolver atitudes diferentes para com esta patologia, que não a de meros espectadores.

Esta situação, a nível Mundial e principalmente nos países mais desenvolvidos industrialmente tem gerado muita discussão e mesmo especulação, sendo perfeitamente razoável pensar em procurar causas ambientais para este acréscimo de prevalência, em todas as idades, em todas as raças e sexos. Os factores do ambiente doméstico, com um acréscimo cada vez mais elevado de sensibilização aos ácaros do pó doméstico, o fumo do tabaco, animais domésticos, etc., têm sido apontados como os principais factores, que condicionam a incidência e prevalência da doença. Também a poluição do ambiente exterior com subida de concentração no ar de ozono e de NO₂ e um ambiente de potencial contaminação tóxica dos alimentos têm sido apontados como causa do aumento da incidência de asma. Os vírus cada vez mais "virulentos" também têm sido apontados como uma das principais causa de hiperreactividade brônquica, por acção directa ou indirecta.⁶⁰

A asma depende de vários factores: hereditariedade, alergénios ambientais, estilo de vida (incluindo o hábito de alimentação ao peito), geográficos e de raça.

A totalidade dos estudos, com uma ou outra excepção, demonstraram uma evidente predominância da incidência e da prevalência de asma no sexo masculino.

Todavia, na análise genética de famílias atópicas, isto é, considerando o risco de atopia na geração imediata, não existe teoricamente predominância de qualquer dos dois sexos. Considerando "o risco de vir a ser atópico", verifica-se que a probabilidade é de 58% em filhos de pais em que ambos sejam atópicos. Se apenas um dos pais for atópico, o risco é de 38% e de 12,5% no caso de nenhum dos pais ser atópico. Nos gémeos há confirmação genética de asma e Luess,⁶¹ num estudo de 7.000 gémeos adultos, encontrou concordância em 19% nos monozigóticos e de 4,8% nos heterozigóticos. O risco de ser asmático, como anteriormente já referimos, é multifactorial e pensamos que o meio ambiente tem, nos primeiros anos de vida, um importante papel, talvez o mais importante, para o aparecimento clínico da asma.

Julgamos, ainda, que deverá existir uma predisposição genética que condicione (via hormonal) a maior predominância de asma no sexo masculino, em comparação com o sexo feminino. No entanto, neste ultimo é predominante a partir dos 40 anos de idade, particularmente devido a factores que desencadeiam a asma de tipo "intrínseco". A falta de hormonas pela menopausa será factor desencadeante da hiperreactividade brônquica(?), que na asma intrínseca é desencadeada por factores inespecíficos.

Recentemente, em 1998, Wjst⁶² colocou a hipótese de aumento de prevalência de alergias por eventual distúrbio hormonal nas mulheres que tomam anti-conceptivos orais antes de engravidarem. Esta hipótese está a ser analisada sob o ponto de vista epidemiológico.

Considerando a idade, na totalidade dos estudos efectuados refere-se que 50% a 80% dos casos de asma do adulto aparecem antes dos 10 anos de idade, o que vem confirmar a existência de factores não genéticos e não alérgicos na génese da doença.

O facto da quase unanimidade dos investigadores verificar que a prevalência de asma tem vindo a aumentar em todos os países nos últimos anos, em particular no grupo etário de <15 anos de idade é preocupante. Todavia registre-se que o número de estudos não é grande, e não há uniformidade nos métodos utilizados. A maioria dos estudos de prevalência está relacionada com respostas pessoais a inquéritos, as quais podem ser supervalorizadas ou subvalorizadas e por vezes dependentes da cultura de um País ou do nível de conhecimento do inquirido. Tal pode induzir num valor de erro mais elevado que nos estudos que utilizam outros métodos do tipo objectivo, como seja a observação clínica, o estudo da hiperreactividade brônquica ou da atopia. Refira-se a propósito que a forma de designar a asma, é hoje diferente da do passado. Muitas "bronquites" no passado hoje são diagnosticadas como asma. Também é importante referir

que a sintomatologia da asma, na sua forma ou grau ligeiro, muitas vezes não é valorizada.

Na evolução da doença é referida alguma vezes casos de remissão espontânea. Estas variam consoante os autores, entre 25% a 40% em termos globais; no entanto, estas remissões têm sido pouco estudadas por necessitarem de estudos prospectivos muito longos (10 a 20 anos), englobando grupos de crianças asmáticas e de crianças não asmáticas, que sejam homogêneos por idade e por sexo, de forma a comparar comportamentos e evolução da doença. No estudo prospectivo que temos vindo a desenvolver, e que ainda está a decorrer, no final de 15 anos verificámos uma "remissão" de 22% na sintomatologia e nas provas de função respiratória.

O comportamento da asma e sua sintomatologia é variável ao longo da vida. De acordo com os últimos estudos internacionais a asma na criança é mais prevalente, necessita de mais cuidados médicos quer em ambulatório quer hospitalares. As razões para internamento de doentes com asma são variáveis de País para País, dependendo muito do sistema de saúde. No nosso País o número de internamentos não é muito significativo nas crianças comparativamente com os países mais desenvolvidos; no entanto é do nosso conhecimento embora de forma empírica, porquanto não há estatísticas oficiais sobre o assunto, que cada vez mais as crianças recorrem aos serviços de urgência para solucionarem crises de asma e só uma muito pequena percentagem é internada por asma. O mesmo se passa com os adultos até aos 45 anos de idade.

No nosso estudo prospectivo verificámos que nas crianças asmáticas:

- 1 em 14 observações clínicas (inclui rotinas) têm pelo menos uma crise anual
- 1 em 30 crises conduz à Urgência mais de uma vez por ano
- 1 em 420 crises necessita de internamento hospitalar

Refira-se que designamos como crise a existência de sintomatologia clínica que conduza à necessidade de efectuar broncodilatador de acção curta.

No que concerne à frequência de consultas em ambulatório, e também no estudo por nós efectuado ao longo de um ano, em que estudámos 541 indivíduos asmáticos, sendo 309 ao sexo masculino (57,3%) e 232 ao sexo feminino (42,7%), verificámos que o sexo masculino necessitou de 3,9 consultas e o sexo feminino necessitou de 5,6 consultas. Esta diferença de comportamentos por sexo é estatisticamente significativa ($p < 0.01$).

Quanto à distribuição das consultas por grupo etário verifica-se que que, em ambos os sexos há um aumento de consultas até cerca dos 20 anos de idade, seguida de um decréscimo até cerca dos 40 anos e finalmente um aumento contínuo a partir desta idade e até final da vida (fig. 5); este aumento é sempre mais pronunciado no sexo masculino, havendo mesmo uma maior diferença (afastamento) na

"curva" a partir dos 40 anos se compararmos com os dados até aos 20 anos. O decréscimo dos 20 aos 40 anos não se deverá ao desaparecimento da doença, mas provavelmente a uma melhor tolerância física e quiçá psíquica para suportar os sintomas da doença.

Nesta abordagem da epidemiologia da asma não focámos a mortalidade por asma, devido a esta entidade devido à sua complexidade e importância merecerá uma abordagem própria.

BIBLIOGRAFIA

1. **Stevenson, W.E.** Spasmodic asthma. *G. Bell and Sons*, 1982 London
2. **Weinberg, E.G., Van Niekerk, C.H., Shore, S.C., Hesse, H.D.V. & Van Schalkwyk, D.J.** Prevalence of asthma, 1977 *Lancet II*; 500
3. **Global Initiatives for Asthma, In:** Global Strategy for Asthma management and prevention. NHLBI/WHO Workshop report. NHLBI, NIH Bethesda, MD (US-DHHS/PHS/ NIH Publication No. 95-3659).
4. **World Health Organisation.** Information on allergy in various countries. *Meeting on Research in Allergic Diseases* 1978; 1:2
5. **National Health and Nutrition Examination Survey.** 1990 *Annual Report*
6. **Mortality and Morbidity Weekly Report.** 1998 Apr 24
7. **Enarson DA, et al.** - *Am Rev. Resp. Dis*, 1987; 136 : 65
8. **Broder, I., Higgins, M. W., Mathers, K.P. & Keller, J.B.** Epidemiology of asthma and allergic rhinitis in a total community: Natural history. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54: 100-110
9. **Chu, J. & Zhu, W.R.** The prevalence of asthma in rural and urban population samples of China. *X Congress of Interasma* 1981. Abstract 48
10. **Anderson, H.R.** The epidemiological and allergic features of asthma in New Guinea Highlands. *Clin Allergy* 1974; 4 : 171
11. **Mantle, J. & Pepys, J.** Asthma amongst Tristan da Cunha islanders. *Clin Allergy* 1975;4:161
12. **Morrison Smith, J., Hardling, L.K., Cumming, G.** The changing prevalence of asthma in schoolchildren. *Clin Allergy* 1971; 1:57-61
13. **Dawson, B., Horobin, G., Illsley, R. & Mitchell, R.** A survey of childhood asthma in Aberdeen. *Lancet* 1969 i ; 827
14. **Anderson HR, Bailey PA, Cooper et al.** Morbidity and school absence caused by asthma and wheezing illness. *Arch Dis Child* 1983;58:77
15. **Blair, H.** The incidence of asthma, hay fever and infantile eczema in an East London general practice of 9145 patients. *Clin Allergy* 1974; 4: 389
16. **Lee, D.A., Winslow, N.R., Speight, A.N.D., Hey, E.N.** Prevalence and spectrum of asthma in childhood. *Brit Med Journal* 1983; 286: 256-8
17. **Holgate et al.** European Allergy White Paper. *UCB Institute of Allergy. Edition.* 1997
18. **Austin JB, Russel G, Adam MG et al.** Prevalence of asthma and wheeze in the Highlands of Scotland. *Arch Dis Child* 1994; 71: 211-216
19. **Burr ML, Butland BK, King S et al.** Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Child* 1989; 64: 1452-1456
20. **Asher MI, Keil U, Anderson HR et al.** International Study of Asthma and allergies in childhood. *Eur Resp J* 1995; 8:483-491
21. **Garcia Marcos L.** ISAAC - Iberian Experience. *Cad Imuno Alerg Ped* 1997; 2 supl: 17-21

22. **Pinto R et al.** Prevalence of asthma and rhinitis in Portuguese teenagers (ISAAC). *Eur Resp J* 1996;9 suppl 23:233S
23. **Busquets RM, Antó JM, Sunyer J et al.** Prevalence of asthma related symptoms and bronchial responsiveness to exercise in children aged 13-14 years in Barcelona, Spain. *Eur Resp J* 1996; 9:2094-2098
24. **Bardagi S, Agudo A, Gonzalez CA et al.** Prevalence of exercise induced airway narrowing in schoolchildren from a Mediterranean town. *Am Rer Respir Dis* 1993; 147:1112-1115
25. **Host AH, Duns T, Ibsen TB et al.** Occurrence of asthma in schoolchildren. Is the disease underdiagnosed. *Ugeskr Laeger* 1993; 155:3978-3981
26. **Williams D, Bruton J, Wilson I.** Screening a state middle school for asthma using the free running asthma screening test. *Arch Dis Child* 1993; 69:667-669
27. **Powell CVE, Primak RA.** Longitudinal study of free running exercise testing. Is it a reproducible screening test for undiagnosed asthma? *Eur Resp J* 1994; 7 suppl 18 124s.
28. **Frischer T, Meinert R, Urbaneck et al.** Bronchial responsiveness to exercise in a cohort of a primary school children : a longitudinal study. *Eur Resp J* 1994; 7 suppl 18 124s.
29. **Kraepelien S, Graff Lonnevig. et al.** Two years of asthmatic boys participating in a physical activity programme. *Acta Paed Scandinavica* 1980;69(3);347-52
30. **Alberg et al.** Asthma Epidemiology European Allergy White Paper. *UCB Institute of Allergy. Edition. 1997*
31. **Skarpaas I.J.K., Gulsvik A.** Prevalence of bronchial asthma and others diseases associated with atopy in schoolchildren in Oslo. *XII Congress of E.A.A.C.I.* 1982; Abstract pg. 26
32. **Skonsberg OH, Clench Aaas, Leegard J et al.** Prevalence of bronchial asthma in schoolchildren in Oslo, Norway. Comparison of data obtained in 1993 and 1981. *Allergy* 1995; 50:806-10
33. **Nystad W, Magnus P, Carlsen KH.** An increase in the prevalence of asthma among schoolchildren in Oslo. *Eur Resp J* 1994; 7 suppl 18 123s.
34. **Frandesen et al.** European Allergy White Paper. *UCB Institute of Allergy. Edition. 1997*
35. **Varjonen E et al.** Asthma Epidemiology European Allergy White Paper. *UCB Institute of Allergy. Edition. 1997*
36. **Charpin et al.** Asthma Epidemiology European Allergy White Paper. *UCB Institute of Allergy. Edition. 1997*
37. **Kalayci O, Saraclar Y, Cetinkaya F et al.** Prevalence of childhood asthma symptoms in Ankara, Turkey: results of a survey using ISAAC protocol. *EAACI Proceedings* 1996, p 411
38. **Gamkrelidze A, Khetsuriani N, Gotua, M et al.** ISAAC study in republic of Georgia: Descriptive Data. *EAACI Proceedings* 1996, p 410
39. **Dumitrascu D, Panta A, Popa M, Nanulescu M.** Prevalence of asthma and wheeze in a Romanian town: Cluj-Napoca. *EAACI Proceedings* 1996, p 408
40. **Kagamimori, S. Naruse, Y., Watanabe, M. Nohara, S. & Okada, A.** (1982) An epidemiological study on total and specific IgE levels in Japanese schoolchildren. *Clinical Allergy* 6; 561-577
41. **Tan WC.** Bronchial Asthma in Asia – prevalence and diagnostic patterns. *Proceedings 1st Congress Asian Pacific Society of Respiralogy. Tokyo.* 1988;p95
42. **Bauman A, Mitchell CA, Henry RL et al.** Asthma Morbidity in Australia: an epidemiological study. *Med J Aust.* 1992;156 (12) 827-31
43. **Mitchell, E.** Increasing prevalence in asthma of children. *N Z Med. Journal* 1983; 96: 463
44. **Janson C, Chinn S, Jarvis D, Burney P.** Physician diagnosed asthma and drug utilisation in ECRHS. *Eur Respir J* 1997; 10(8): 1795-802
45. **Burney PGJ, Luczinska C, Chinn S, Jarvis D.** European Community Respiratory Health Survey. *Eur Resp J* 1994; 7: 954-960
46. **Bauman A, Cooper C, Bridges Webb C et al.** *Resp Med.* 1995; 89 (10):665-72
47. **Carswell, F., Merrett, J. Merrett, T.G., Meakins, R.H. & Harland, P.S.E.** IgE, parasites and asthma in Tanzania children. *Clin Allergy* 1987; 7: 445
48. **Mitchell, H.S.** Bronchial asthma in Kenia. *East African Med Journal.* 1970; 47:142
49. **Warrell, D.A., Fawcett, I.W., Harrison, B.D.W., Agamah, A.J., Bui J.O., Pope, H.M., & Maberly, D.J.** Bronchial asthma in Nigerian savanna region. A clinical and laboratory study of 106 patients with a review of the literature on asthma in tropics. *Quart Journal Med* 1975;44:325
50. **Aderere, W.I.** Bronchial asthma in Nigerian children. *Arch Dis Child.* 1979;54: 448
51. **Wilkinson, W.M.** Development of allergy in desert. *J Tropical Med Hygiene* 1964; 67:16
52. **Ellul-Micallef R.** Asthma: a look at the past. *Br Med Dis Chest* 1976; 70:112-6
53. **Godfrey, R.C.** (1975) Asthma and IgE levels in rural and urban communities of the Gambia. *Clin Allergy* 1975; 5:201
54. **Nunes C, Ladeira S.** Prospective study of a cohort of asthmatics children during 15 years. *Eur J Allergy Cli Immunol* 1992 ; 47: 12
55. **Nunes C et al.** Epidemiological study of asthma in schoolchildren. The lung and environment. *SEP.* 1987; 99
56. **Chieira C., Loureiro AC, Rodrigues, VL et al.** Estudos epidemiológicos alergológicos numa população de mancebos (20 anos). *Via Pneumológica,* 1990; 1:67
57. **Nunes C et al.** Epidemiological study of asthma at health primary care in Algarve - Portugal. *Arquivos de Medicina* 1992; vol 9;4:187-196
58. **Marques AJ.** *Arquivos de Medicina,* 1991; 7 (2):116-120
59. **Loureiro A.C., Chieira C, Pereira C, et al.** Estudos epidemiológicos da asma brônquica numa população adulta. *Rev Port Imunoalergologia* 1996; 4:35-53
60. **Smith JM.** Asthma and atopy as diseases of unknown cause. A viral hypothesis possibly explain the epidemiological association of atopic diseases and various forms of asthma. *Ann Allergy* 1994; 72:156-162
61. **Luess et al.** European Allergy White Paper. *UCB Institute of Allergy. Edition. 1997*
62. **Wjst M, Dold S.** A new hypothesis to explain the prevalence increase of allergic diseases in children - facts and figures. *Allergy* 1998; 53 (43): 36