

Factores de risco para asma activa em idade escolar: estudo prospectivo com oito anos de duração

Risk factors for active asthma at school age: an 8-year prospective study

Mário Morais de Almeida*, Ângela Gaspar**, Ana Margarida Romeira***, Teresa Almeida Vau***, Carlos Neto Braga***, Graça Sampaio***, Graça Pires**, Sara Prates**, José Rosado Pinto****

* *Consultor de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

** *Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

*** *Interno do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

**** *Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia*

Resumo

A sibilância recorrente na infância é uma entidade clínica prevalente e heterogénea do ponto de vista da história natural e do prognóstico. Efectuou-se um estudo prospectivo com 8 anos de duração, com o objectivo de relacionar a evolução clínica da sibilância recorrente nos primeiros anos de vida, com factores de prognóstico associados com a persistência da sintomatologia. Uma coorte de 308 crianças com sibilância recorrente, com idade ≤ 6 anos, foi incluída no estudo em 1993. Foi aplicado um questionário clínico, realizados testes cutâneos por *prick* e efectuado doseamento sérico de IgE total. Em 1996 procedeu-se a uma primeira reavaliação sistemática destas crianças. Em 2001 foi efectuada nova reavaliação sistemática, possível em 81% destas crianças (n=249), com repetição dos testes cutâneos e realização de avaliação funcional respiratória,

Continua na página seguinte

Contacto: Mário Morais de Almeida,
Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia,
Rua Jacinta Marto,
1169-045 Lisboa
E-mail: mmoraisalmeida@netcabo.pt

em período intercrise, com espirometria com prova de broncodilatação (BD). As crianças reavaliadas apresentavam média etária de 11 anos (8-14 anos) e relação sexo M/F de 1.7/1. Permaneciam sintomáticas em 61% dos casos. A prevalência de atopia foi de 48% em 1993, 65% em 1996 e 75% em 2001. Pela realização de um modelo de regressão logística múltiplo foram identificados como factores de risco para asma activa em idade escolar: história pessoal de rinite alérgica (OR=15.8, IC95%=6.1-40.8; $p<0.001$), asma paterna (OR=7.2, IC95%=1.7-29.7; $p=0.007$), história pessoal de eczema atópico (OR=5.9, IC95%=2.2-15.7; $p<0.001$), asma materna (OR=5.4, IC95%=1.7-17.1; $p=0.004$), evidência de sensibilização alérgica (OR=3.4, IC95%=1.2-10.4; $p=0.03$) e início dos sintomas ≥ 2 anos de idade (OR=2.1, IC95%=1.1-4.8; $p=0.04$); a frequência de infantário antes dos 12 meses de idade foi identificada como factor protector (OR=0.4, IC95%=0.2-0.9; $p=0.04$). Desenvolveram sensibilização alérgica *de novo* (ácaros do pó $>80\%$) 66 das 128 crianças não atópicas em 1993 (52%). Apresentavam obstrução brônquica 36% das crianças: 47% das sintomáticas e 18% das assintomáticas ($p<0.001$). A prova de BD foi positiva em 35%: 47% nos sintomáticos e 13% nos assintomáticos ($p<0.001$). Concluindo, foram identificados como factores de mau prognóstico, antecedentes pessoais de doença alérgica, história parental de asma, presença de sensibilização alérgica e início dos sintomas na segunda infância. Os sintomas clínicos podem preceder em anos a sensibilização alérgica, realçando a importância da instituição precoce de medidas de controlo ambiental. Alterações nas provas funcionais respiratórias, mais frequentes nas asma activas, estavam também presentes em crianças actualmente sem clínica, reforçando a necessidade de valorizar marcadores objectivos nesta cada vez mais prevalente doença respiratória crónica.

Palavras-chave: Asma Brônquica, Criança, Factores de risco, Prognóstico, Prevenção primária.

Abstract

*Childhood recurrent wheezing is a complex and heterogeneous clinical entity, prevalent in the first years of life. The authors performed an 8-year prospective study, in order to correlate clinical outcome of recurrent wheezing in the first years of life with prognostic factors related to persistence of symptoms. A cohort of 308 children with recurrent wheezing, aged ≤ 6 years, was enrolled in 1993 (questionnaire, skin prick tests and serum total IgE). In 1996 and 2001 the children were re-evaluated; in 2001, it was possible to re-evaluate 81% of the initial sample ($n=249$), repeating skin prick tests and performing lung function tests, by spirometry with assessment of bronchodilator response (BDR). The children had mean age of 11 years (8-14 years) and M/F ratio of 1.7/1. In 2001, 61% of them remained symptomatic. The prevalence of atopy was 48% in 1993, 65% in 1996 and 75% in 2001. By logistic regression analysis, we identified as significant and independent risk factors for active asthma during the school years: personal history of allergic rhinitis (OR=15.8, 95%CI=6.1-40.8; $p<0.001$), paternal asthma (OR=7.2, 95%CI=1.7-29.7; $p=0.007$), personal history of atopic dermatitis (OR=5.9, 95%CI=2.2-15.7; $p<0.001$), maternal asthma (OR=5.4, 95%CI=1.7-17.1; $p=0.004$), allergen sensitisation (OR=3.4, 95%CI=1.2-10.4; $p=0.03$) and onset of symptoms ≥ 2 years of age (OR=2.1, 95%CI=1.1-4.8; $p=0.04$). Attendance to kindergarten before 12 months (OR=0.4, 95%CI=0.2-0.9; $p=0.04$) was identified as a protective factor. Among the 128 non atopic children at the study beginning, 66 (52%) developed allergenic sensitisation *de novo* (dust mites $>80\%$). Bronchial obstruction was found in 36% of the whole group: 47% of symptomatic and 18% of asymptomatic children ($p<0.001$). A positive BDR was found in 35%: 47% of symptomatic and 13% of asymptomatic ($p<0.001$). Concluding, we identified as worse prognosis factors, characterising different phenotypes, personal history of allergic disease, parental asthma, atopy and late onset of symptoms. In a significant number of children symptoms might occur years before atopic sensitisation, stressing the importance of adequate allergen avoidance measures. Abnormal lung function test results were significantly more frequent in children with active asthma.*

Continua na página seguinte

However, some asymptomatic children had abnormal lung function tests, emphasising the need for objective markers in this increasing prevalent chronic respiratory disease.

Key-words: Bronchial asthma, Children, Risk factors, Prognosis, Primary prevention.

INTRODUÇÃO

O impacto da doença alérgica em idade pediátrica, associando prevalências significativas a uma tendência crescente verificada nas últimas décadas,¹ tem levado a que se formulem várias teorias explicativas para compreender causas e permitir a elaboração de intervenções preventivas. Vários estudos têm sido efectuados, abordando os motivos pelos quais uns indivíduos expressam doença alérgica e outros não, mas até ao momento permanecem por esclarecer as alterações subjacentes às variações de prevalência globalmente encontradas.^{2,3}

Constrangedora é, por vezes, a incapacidade de poder prever face a cada criança, com sintomas de alergia nos primeiros anos de vida, nomeadamente com sibilância recorrente, qual a probabilidade das queixas virem a persistir durante a sua vida, pois para além da ansiedade dos familiares relacionada com os sintomas actuais, ficam no ar sempre interrogações: É asma? Vai passar com a idade?... Por seu lado, ao clínico colocam-se diversas questões: É asma? Qual a melhor abordagem diagnóstica e de tratamento? Qual será a evolução? Vai passar com a idade? Que informação é que posso transmitir à família e à própria criança?

Para responder a estas questões, temos que conhecer detalhadamente os factores que, presentes ou ausentes, podem contribuir para uma evolução clínica diferente, até porque em diversos estudos epidemiológicos de base populacional, foi já amplamente caracterizado que a sibilância

recorrente na idade pré-escolar é uma síndrome heterogénea, com múltiplas condicionantes e evoluções, merecendo também uma abordagem diferenciada.¹ Na procura de factores de risco da doença asmática é importante ter em conta que será diferente avaliar factores de risco para aparecimento da doença (ex. estudos efectuados em amostras representativas da população geral), factores de risco para persistência dos sintomas ou de prognóstico (ex. estudos prospectivos incluindo crianças sibilantes/asmáticas) ou factores de risco para gravidade da doença (ex. estudos caso-controlo, englobando amostras de doentes com asma grave). No presente estudo apostamos claramente no esclarecimento dos factores que influenciam a evolução clínica de crianças precocemente sintomáticas.

A sibilância recorrente é uma entidade clínica prevalente nos primeiros anos de vida,⁴ complexa do ponto de vista da história natural e do prognóstico. Estudos prospectivos internacionais têm identificado factores de risco com valor prognóstico para a persistência dos sintomas respiratórios após os primeiros anos de vida, tais como: história familiar de doenças alérgicas e mais concretamente asma,⁴⁻⁸ história pessoal de rinite alérgica e/ou eczema atópico,^{4,7,9,10} IgE total sérica elevada,^{4,11} sensibilização alérgica a aeroalergénios^{8-10,12,13} e a proteínas de ovo,^{8,12,14} sexo masculino,^{4,5,8,10} início dos sintomas na segunda infância^{12,15} e exposição ambiental a fumo de tabaco.^{4,5,8} O conhecimento de significativas variações, conforme a população estudada, obriga

à execução de estudos prospectivos nacionais, fundamentais para identificar factores de risco, permitindo desenhar protocolos de actuação.

A atopia, propensão para produzir quantidades elevadas de IgE específica em resposta à exposição alergénica, tem sido descrita como o factor de risco *major* para o desenvolvimento de asma brônquica, sendo reconhecido que a detecção de sensibilização alergénica poderá apoiar o diagnóstico precoce da asma infantil. De um modo geral, existe consenso reconhecendo que os testes cutâneos por *prick* são o melhor método de diagnóstico para a detecção de IgE específica,¹ existindo no entanto muita controversia quanto à utilidade destes testes nos primeiros anos de vida, bem como quanto ao valor diagnóstico e prognóstico dos testes cutâneos na criança com sibilância recorrente nos primeiros anos de vida.

Continua por esclarecer, se em crianças de risco atópico, a clínica poderá preceder a sensibilização,¹³ permitindo conceber a possibilidade de efectuar a prevenção primária da atopia em crianças com sintomas de asma.

Outro ponto que se coloca na abordagem do asmático, relaciona-se com a falta de avaliações objectivas da função respiratória, problema transversal ao adulto e à criança, mesmo em idade escolar.¹ Poderão existir alterações irreversíveis da função respiratória em idades precoces? Serão as alterações irreversíveis da arquitectura das vias aéreas, incluindo a remodelação brônquica, um problema significativo em idade pediátrica?

Questões deste tipo são frequentemente formuladas, ficando habitualmente por responder, até porque impera uma atitude demasiado negligente na abordagem da doença asmática neste grupo etário, associando-a quase invariavelmente a um bom prognóstico clínico; os aspectos funcionais não são habitualmente considerados. No entanto, a revisão dos estudos prospectivos de base populacional demonstram que os sintomas tendem a persistir durante a vida, particularmente quando está subjacente uma inflamação atópica das vias aéreas,

apesar de serem de prever períodos assintomáticos de duração variável. Acresce que a mortalidade por esta doença, nas últimas décadas, não evidenciou qualquer declínio, atingindo particularmente adolescentes e adultos jovens.¹⁶

A existência de inflamação brônquica mantida na criança asmática em idade pré-escolar, leva-nos a ponderar a hipótese da existência de remodelação. Os estudos apresentam argumentos a favor do aparecimento de sequelas respiratórias precoces e aconselham, no estado actual do conhecimento, corticoterapia inalada desde os primeiros anos nas formas de doença persistente.¹ Delacourt et al¹⁷ demonstraram que nos lactentes asmáticos não tratados, as funções respiratórias diminuem antes da idade de 6 anos; o seguimento da *coorte* de Melbourne demonstra que as crianças asmáticas de 7 anos que apresentem funções respiratórias alteradas não melhoram espontaneamente.¹⁸ Estes estudos confirmam que a inflamação crónica é prejudicial ainda antes da idade escolar.

Baseados nos pressupostos anteriores e, para melhor conhecimento das particularidades da população de crianças com fenótipo de asma observadas na nossa actividade clínica, tentando melhorar conhecimentos e estratégias de actuação, pretendeu-se com este trabalho prospectivo avaliar factores de prognóstico para asma activa em idade escolar, incluindo crianças com sibilância recorrente nos seis primeiros anos de vida, valorizando aspectos clínicos e de avaliação da atopia, correlacionados com a evolução dos sintomas e com os estudos funcionais respiratórios.

MATERIAL E MÉTODOS

I. População

Foi seleccionada uma amostra de 308 crianças, observadas consecutivamente em primeiras consultas no ano de 1993, com idades compreen-

didadas entre os 6 meses e os 6 anos e com o diagnóstico clínico de sibilância recorrente.¹⁹ Considerou-se como critério para diagnóstico de *sibilância recorrente* a existência de, pelo menos três episódios de dificuldade respiratória no último ano, com resposta à terapêutica broncodilatadora e intervalos livres de sintomas entre as agudizações (independentemente da existência de queixas relacionadas com esforço físico). Para cada caso clínico, outras causas eventualmente relevantes de dificuldade respiratória, foram excluídas após investigação diagnóstica apropriada. A todas as crianças foi aplicado um questionário clínico normalizado e realizados testes cutâneos por *prick*. Em 211 crianças foram determinados os níveis séricos de IgE total.

As crianças mantiveram-se em observação com uma regularidade mínima semestral, nos 3 primeiros anos do estudo; após esta fase entrou-se num estudo aberto minimamente intervencional, sendo as crianças seguidas quer na instituição, quer fora da mesma, cabendo ao seu clínico as decisões quanto aos tratamentos e à prescrição de exames auxiliares de diagnóstico, sendo planeado efectuar nova reavaliação após cinco anos. Em 1993, todas as

crianças efectuaram terapêutica preventiva com anti-inflamatórios tópicos, inalados, por um período inicial de 3 meses, com reavaliação posterior e manutenção da terapêutica nas com persistência de sintomas respiratórios. Como referido, em 1996, foi efectuada reavaliação sistemática da população estudada e repetidos os testes cutâneos nas crianças em que estes tinham sido inicialmente negativos. Em termos clínicos, avaliou-se a manutenção da sintomatologia em 287 crianças (93% da amostra estudada); 21 crianças não cumpriram com o acompanhamento programado (figura 1).

Em 2001, oito anos após o início do estudo, foi efectuada nova reavaliação sistemática, possível em 249 crianças (81% da amostra inicial). A todas estas crianças foram repetidos os testes cutâneos e em 220 foi efectuada avaliação funcional respiratória, em período intercrise, com espirometria com prova de broncodilatação; 59 crianças não cumpriram com o acompanhamento planeado (figura 1).

Considerou-se como critério para definição de *assintomático* a ausência de sintomas brônquicos nos últimos doze meses em crianças não submetidas a terapêutica preventiva.

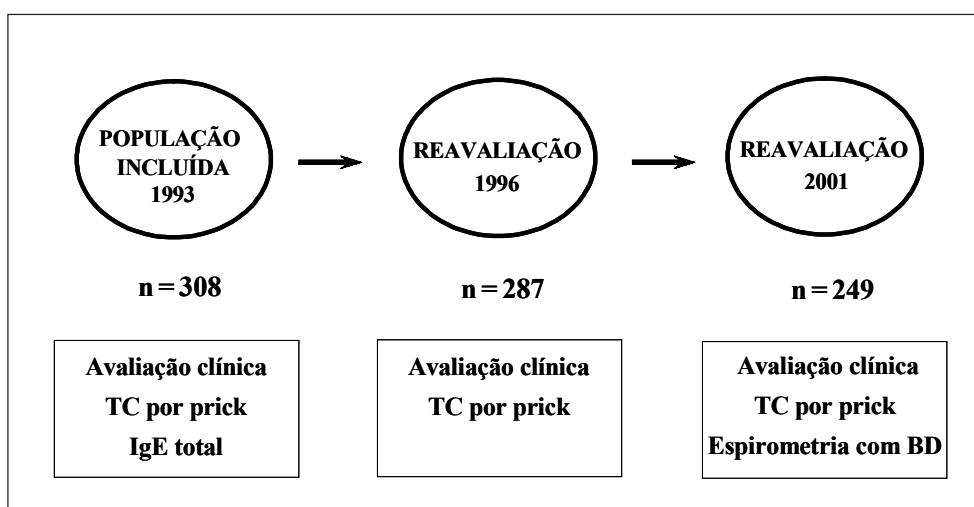


Figura 1 - Metodologia geral do estudo

II. Questionário

A todas as crianças da amostra estudada foi aplicado um questionário normalizado, adaptado a partir dos questionários do ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*), para detecção de patologia respiratória / alérgica, em crianças. Este questionário foi efectuado por um médico treinado na sua aplicação, avaliando os seguintes parâmetros:

- sintomatologia respiratória, incluindo início dos sintomas;
- história pessoal de doenças alérgicas (rinite e/ou eczema); *rinite alérgica* definida pela existência de prurido nasal / rinorreia / crises esternutatórias e/ou obstrução nasal, ocorrendo de uma forma persistente por um período mínimo de 4 semanas, excluídos processos infecciosos); *eczema atópico* definido pela evidência clínica de dermatite atópica, de acordo com o grupo etário;
- história familiar de patologia alérgica (familiares directos);
- condições ambientais do interior dos edifícios (número de elementos do agregado familiar, existência de irmãos, tabagismo passivo, presença de animais domésticos e frequência de infantário).

III. Testes cutâneos

Os testes cutâneos foram efectuados por uma enfermeira especializada, com supervisão médica, respeitando-se os períodos de evicção habitualmente recomendados para os medicamentos relevantes e utilizando sempre a mesma metodologia.²⁰ Foram realizados na face anterior do antebraço, respeitando uma distância mínima de 2cm entre cada extracto alergénico e utilizando lancetas metálicas de aplicação perpendicular na pele com 1mm de penetração (Prick Lancetter[®],

Hollister-Stier Laboratories, EUA). Foram utilizados os seguintes extractos alergénicos:

- aeroalergénios: ácaros do pó (*Dermatophagoides pteronyssinus* e *farinae*), mistura de pólenes de gramíneas, parietária, mistura de pólenes de árvores, mistura de fungos, cão e gato (*Allergopharma Joachim Ganzer KG*, Alemanha), e baratas (*Blatella germanica*, *Periplaneta americana* e *Blatta orientalis* - *CBF Leti*, Espanha);
- alergénios alimentares: proteínas de leite de vaca, ovo, peixe e trigo (*Stallergènes Group*, França).

Como referência positiva foi utilizado o cloridrato de histamina a 10mg/ml²⁰ e como referência negativa uma solução de fenol a 0.5%, não se encontrando qualquer positividade com esta referência. A leitura dos resultados foi efectuada aos 15 minutos, avaliando-se a área das pápulas e considerando como *cut-off* de positividade a existência de um diâmetro médio da pápula ≥ 3 mm.²¹

Considerou-se como critério de *atopia* a existência de pelo menos um teste cutâneo positivo.

IV. IgE Total

A determinação sérica de IgE total foi efectuada em 211 crianças, em 1993. Foi utilizado um método de radioimunoensaio em microplacas - AlaSTAT[®] (*Amerlab - Diagnostic Products Corporation*, EUA). Os resultados foram expressos em kU/l.

V. Avaliação funcional respiratória

O estudo da função pulmonar foi efectuado em 220 crianças, em 2001. A avaliação funcional respiratória foi efectuada por espirometria basal e após prova de broncodilatação (pneumotacógrafo *Vitalograph Compact II*). As crianças executaram

as provas com pinça nasal e sob condições ambientais controladas, sendo a temperatura do laboratório mantida constante entre 19 e 21°C e a humidade relativa entre 40 e 60%. Todas as crianças estavam em período inter-crise na altura da avaliação funcional. Na prova de broncodilatação avaliou-se o grau de reversibilidade do volume expiratório máximo no primeiro segundo (VEMS) e dos débitos máximos expirados a 25-75% da capacidade vital (DEM25-75%), 15 minutos após a inalação de um β_2 agonista de curta acção (1mg de terbutalina).

Foram definidos como critérios de *obstrução brônquica* a existência de um VEMS basal <80% e/ou DEM25-75% basal <65%, e de *prova de broncodilatação positiva* a existência de um aumento do VEMS $\geq 12\%$ e/ou do DEM25-75% $\geq 35\%$.

VI. Análise estatística

Foi feita uma análise descritiva de todas as variáveis através de tabelas de frequências para as variáveis categorizadas e através de medianas para as variáveis quantitativas. Foi utilizado o Teste do Qui-quadrado para avaliar as frequências relativas das várias características estudadas, numa tabela de contingência de 2 entradas; foi efectuada correcção de Yates quando dentro da tabela de contingência uma frequência relativa fosse <5%; considerou-se significativo um $p < 0.05$. O Teste t de Student foi utilizado para amostras independentes, para avaliar a distribuição dos valores, após verificar a normalidade da distribuição e a homocedasticidade das amostras; considerou-se significativo um $p < 0.05$.

Para estimar a associação entre a exposição a determinado factor de risco e a ocorrência de asma activa em idade escolar (variável resposta) recorreram-se a modelos de regressão logística. A comparação da distribuição das variáveis segundo

a clínica actual da criança (sintomática ou assintomática) fez-se através do Teste de Mann-Whitney. Posteriormente ajustaram-se modelos de regressão logística univariados para identificar as variáveis candidatas ao Modelo de Regressão Múltiplo. A regra de decisão baseou-se no resultado do Teste de Razão de Verosimilhanças. O modelo de regressão logística foi construído pelo método passo-a-passo, com selecção progressiva, considerando um valor-p de entrada de 0.05. No final o modelo foi descrito através da determinação da razão de possibilidades, os Odds Ratio (OR), ajustadas de cada variável, o respectivo intervalo de 95% de confiança (IC95%) e o valor-p do teste de Wald (teste que avalia individualmente se o OR de cada variável difere significativamente de 1). A avaliação da qualidade de ajustamento do modelo fez-se através do Teste do Qui-quadrado de Pearson e do Teste de Hosmer e Lemeshow. Fez-se ainda uma avaliação do ajustamento e influência individual de cada observação no modelo. A análise dos dados fez-se através da aplicação estatística *Stata 7.0*.

RESULTADOS

Em 1993 foram incluídas em estudo prospectivo 308 crianças com diagnóstico clínico de sibilância recorrente: apresentavam uma média de idade (\pm DP) de 3.7 (± 1.7) anos, com uma idade mínima de 6 meses e uma idade máxima de 6 anos; a relação sexo masculino/feminino foi de 1.5/1.

Oito anos depois, em 2001, foi possível a reavaliação de 249 crianças (81% da amostra inicial): apresentavam uma média de idade (\pm DP) de 11.1 (± 1.8) anos, com uma idade mínima de 8 anos e uma idade máxima de 14 anos; a relação sexo masculino/feminino foi de 1.7/1.

A maioria das crianças reavaliadas mantinha-se sintomática (61%). Quanto ao número de crises de dificuldade respiratória, 28% destas crianças

tiveram mais de 3 crises no último ano, tendo 7% mais de 12 crises.

Não se encontrou relação entre a evolução clínica e a distribuição por sexos ($p=0.46$).

1. Início da sintomatologia

Relativamente à idade de início da sintomatologia respiratória, a maioria (61%) das crianças reavaliadas iniciaram os sintomas brônquicos antes dos 2 anos de vida, 39% iniciaram as queixas aos 2 anos ou mais de idade, correspondendo a uma média de 18.4 (± 15.1) meses (mediana de 12 meses). Não se encontrou relação entre o início mais precoce da sintomatologia e a distribuição por sexos ($p=0.74$).

O início mais tardio das queixas revelou ser um factor de risco significativo para a persistência dos sintomas. Nas crianças com asma activa a média do início das queixas foi aos 21.3 (± 15.7) meses (mediana de 18 meses), nas crianças assintomáticas foi aos 13.9 (± 13.0) meses (mediana de 11.5 meses), sendo a diferença significativa ($p<0.001$). As crianças que iniciaram os sintomas aos 2 anos ou mais de idade mantinham sintomas em 79% dos casos, para 51% das crianças com início dos sintomas antes dos 2 anos ($OR=3.8$, $IC95\%=2.0-7.1$; $p<0.001$) - (tabela 2). De igual modo, na análise univariada, o início das queixas aos 3 anos ou mais de idade foi identificado como factor de risco para a manutenção das queixas ($OR=3.6$, $IC95\%=1.6-8.1$; $p<0.001$), conforme documentado na tabela 2; no entanto, a análise de regressão múltipla não permitiu confirmar este último pressuposto (tabela 3), tal como sucedeu com outros factores que em seguida serão descritos.

2. Antecedentes familiares

A existência de antecedentes familiares de alergia, presentes em elevado número de crianças

(77%), não se relacionou com a evolução clínica ($p=0.12$).

A maioria das crianças (53%) apresentava antecedentes familiares de asma em pelo menos um dos familiares directos, em 31% dos casos em pelo menos um dos pais; salienta-se a maior percentagem de mães com asma em relação aos pais asmáticos (19% para 13%). Encontrou-se relação entre a existência de história familiar de asma e a evolução clínica das crianças estudadas: nas crianças com história familiar de asma 73% tinham asma activa, comparativamente a 49% nas crianças sem história de asma em familiares directos ($OR=2.7$, $IC95\%=1.6-4.8$; $p<0.001$). Esta diferença era apenas significativa em relação à existência de antecedentes de asma em pelo menos um dos progenitores ($OR=4.1$, $IC95\%=2.1-8.3$; $p<0.001$), perdendo significado em outros familiares directos ($p>0.1$). Quando analisámos o papel isolado de história familiar de asma parental, verificámos que a diferença se mantinha quer em relação a asma materna ($OR=3.8$, $IC95\%=1.6-9.2$; $p<0.001$) quer a asma paterna ($OR=2.9$, $IC95\%=1.1-8.3$; $p=0.03$) - (tabela 2).

3. Antecedentes pessoais

Uma percentagem significativa das crianças (67%) tinha antecedentes pessoais de patologia alérgica, 63% tinham história pessoal de rinite alérgica e 19% eczema atópico. Encontrou-se relação entre a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas e a evolução clínica das crianças estudadas (tabela 2): 84% mantinham sintomas passados 8 anos, comparativamente a 16% nas crianças sem antecedentes de patologia alérgica ($OR=27.5$, $IC95\%=12.7-60.8$; $p<0.001$).

Nas crianças com história de rinite alérgica 85% tinham asma activa, para 21% nas crianças sem rinite ($OR=21.1$, $IC95\%=10.4-43.6$; $p<0.001$). Nas crianças com história de eczema atópico 87%

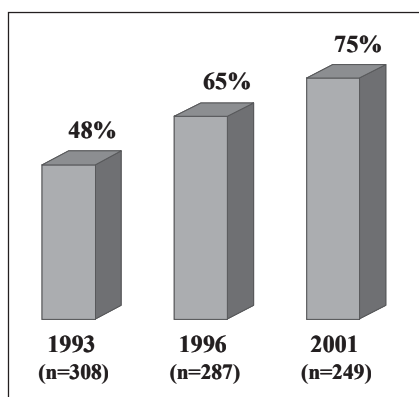


Figura 2 - Prevalência de atopia

tinham asma activa, para 55% nas crianças sem eczema (OR=5.7, IC95%=2.2-15.6; $p<0.001$). Não se encontrou relação entre a existência de história pessoal de alergia alimentar e a evolução clínica das crianças ($p=0.25$). Considerando as 5 crianças com história de alergia às proteínas de leite de vaca, todas elas com menos de 3 anos de idade à data da inclusão no estudo, 3 mantinham sintomatologia respiratória, com tolerância a produtos lácteos e 2 encontravam-se assintomáticas.

4. Condições ambientais do interior da residência

A frequência de infantário em idade precoce foi identificada como factor protector, em qualquer das análises estatísticas efectuadas (tabelas 2 e 3). As crianças que frequentaram o infantário antes dos 12 meses de vida tinham asma activa na data da actual reavaliação em número significativamente inferior, 44% para 69% (OR=0.4, IC95%=0.2-0.7; $p<0.001$).

Não se encontrou relação entre a evolução clínica e a presença de outros factores ambientais, tais como existência de irmãos ($p=0.67$), irmãos mais velhos ($p=0.13$), tabagismo passivo ($p>0.1$), agregado familiar numeroso, cinco ou mais habitantes ($p=0.89$) e presença de animais domésticos no domicílio ($p>0.1$).

5. Testes cutâneos por prick

A prevalência de atopia na população estudada, em 1993, foi de 48% (nas crianças na altura com idade inferior a 3 anos: 32%; nas crianças com idade

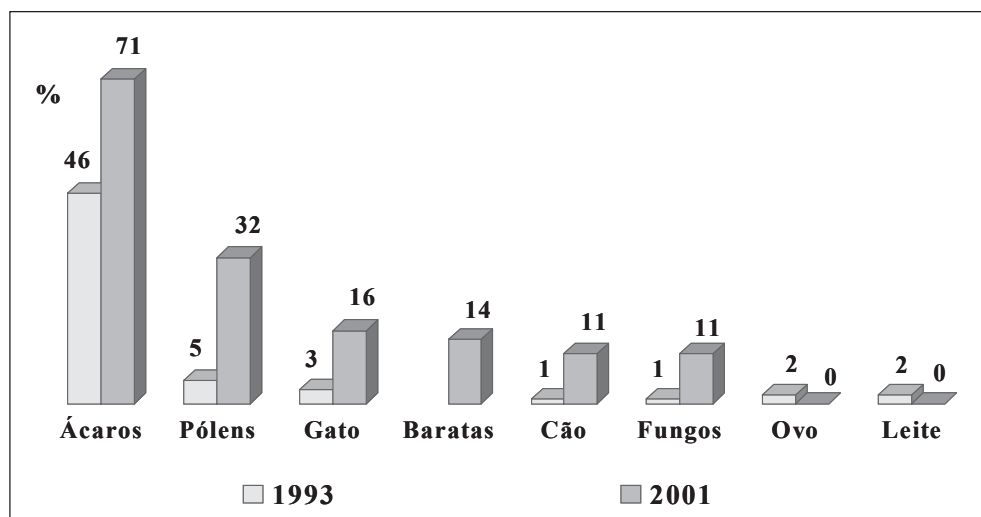


Figura 3 - Distribuição por sensibilização alérgica na data da inclusão no estudo (1993) e na data da actual reavaliação (2001). Os testes cutâneos com alérgenos da barata não foram realizados em 1993.

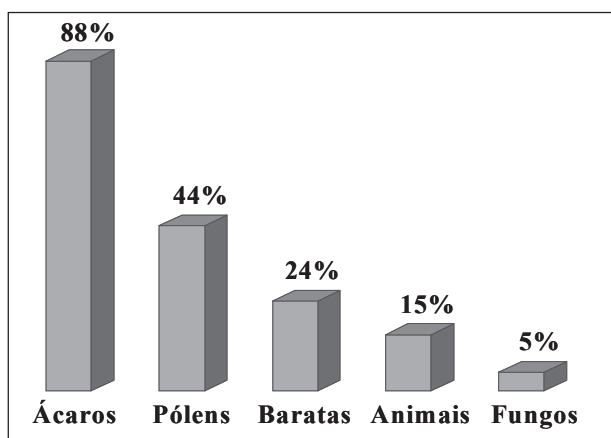


Figura 4 - Distribuição por sensibilização alérgica das crianças não atópicas na data da inclusão no estudo (1993) com posterior desenvolvimento de sensibilização alérgica *de novo*. Os testes cutâneos com alérgenos da barata não foram realizados em 1993.

igual ou superior a 3 anos: 57%). Em 1996 a prevalência de atopia foi de 65%. Na reavaliação actual, em 2001, a prevalência de atopia foi de 75% (figura 2).

A distribuição por sensibilização alérgica, em 1993 e 2001, encontra-se representada na figura 3; salienta-se que em 2001 a bateria dos testes cutâneos incluiu também os alérgenos de baratas,

não efectuados em 1993. Em ambos os casos, a quase totalidade das crianças atópicas estava sensibilizada a ácaros do pó. Os outros alérgenos encontrados foram os pólenes de gramíneas, herbáceas e árvores, os animais domésticos (gato e cão) e os fungos, respectivamente por esta ordem. As baratas representaram o quarto alérgeno mais frequente, após os ácaros, pólenes e gato, em 2001. Em 1993, 6 crianças encontravam-se sensibilizadas a proteínas de ovo (1 monossensibilizada, 5 também sensibilizadas a ácaros do pó) e 5 crianças sensibilizadas a proteínas de leite (2 monossensibilizadas, 3 também sensibilizadas a ácaros).

Encontrou-se relação entre a existência de sensibilização alérgica e a evolução clínica (OR=7.4, IC95%=3.9-14.0; $p<0.001$) - (tabela 2). As crianças que tinham testes cutâneos inicialmente positivos (1993), permaneciam em 83% dos casos sintomáticas na reavaliação efectuada 8 anos mais tarde, pelo contrário, nas crianças inicialmente não sensibilizadas, apenas cerca de 41% permaneciam sintomáticas.

Das 249 crianças reavaliadas, 128 eram não atópicas em 1993 e destas 66 (52%) desenvolveram sensibilização alérgica *de novo*, correspondendo a 27% de todas as crianças reavaliadas. Conforme documentado na figura 4, na sua maioria (88%) as

Tabela 1 - Evolução clínica / Desenvolvimento de sensibilização alérgica *de novo* nas crianças reavaliadas com testes cutâneos negativos na data da inclusão no estudo (n=128)

Testes cutâneos negativos em 1993	Total	Sintomáticos	Assintomáticos	OR (IC 95%)	p
Positivos em 2001	66 (52%)	40 (61%)	26 (39%)	6.41	<0.001
Negativos em 2001	62 (48%)	12 (19%)	50 (81%)	(2.7 - 15.5)	

crianças sensibilizaram-se a ácaros do pó; 44% a pólenes, 15% a animais domésticos e 5% a fungos. As baratas foram nestas crianças a terceira causa mais frequente de sensibilização; no entanto, apenas uma das crianças estava monossensibilizada a alérgenos da barata.

Encontrou-se relação entre o desenvolvimento de sensibilização alérgica *de novo* e a evolução clínica (OR=6.4, IC95%=2.7-15.5; $p<0.001$). Nas 128 crianças com testes cutâneos negativos em 1993, mais de metade (61%) das que apresentavam sintomas de asma activa desenvolveram sensibilização alérgica, pelo contrário na maioria das crianças actualmente assintomáticas os testes cutâneos permaneciam negativos (81%) - (tabela 1).

6. IgE Total Sérica

As crianças reavaliadas que efectuaram determinação sérica de IgE total em 1993, apresentavam uma mediana de 119kU/l, sendo o valor mínimo de 2kU/l e o valor máximo de 2350kU/l. Verificou-se a existência de relação entre o doseamento sérico de IgE total e a evolução clínica. As crianças com asma activa apresentavam níveis de IgE total significativamente mais elevados, com uma

mediana de 174kU/l, comparativamente às crianças que se apresentavam assintomáticas, com uma mediana de 50kU/l ($p<0.001$).

Considerando intervalos de concentração sérica de IgE total, relacionando-os com a evolução clínica, verificou-se que as crianças com concentrações de IgE total ≥ 50 kU/l permaneciam sintomáticas em 75% dos casos, para apenas 35% nas crianças com IgE total < 50 kU/l (OR=5.5, IC95%=2.6-12.0; $p<0.001$) - (figura 5 e tabela 2).

7. Regressão Logística

A realização de um modelo de regressão logística múltiplo dos factores de risco significativos (tabela 2), permitiu a identificação dos factores de risco independentes para persistência de sintomas, ou seja para asma activa em idade escolar (tabela 3): história pessoal de outra doença alérgica, rinite e eczema atópico, história de asma parental (paterna e materna), evidência de sensibilização alérgica e início mais tardio dos sintomas, na segunda infância. A frequência precoce de infantilismo, antes dos 12 meses de idade, foi identificada como factor protector.

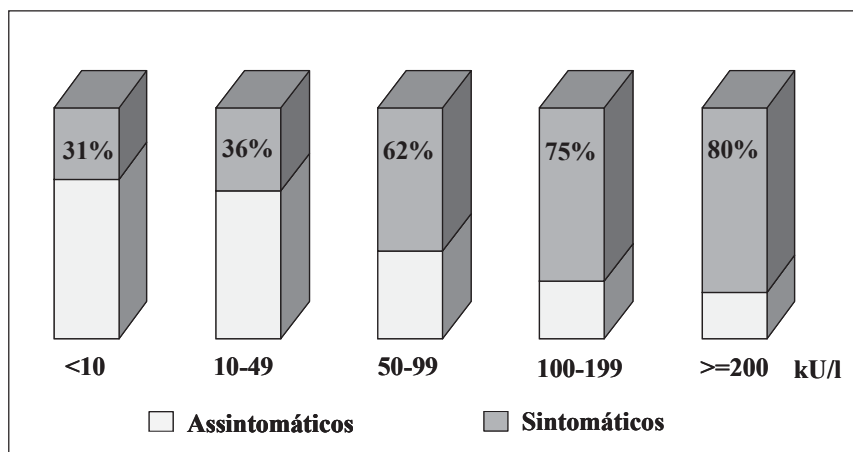


Figura 5 - Concentração sérica de IgE total (kU/l) / Evolução clínica

Tabela 2 - Factores de risco para asma activa em idade escolar - Análise Univariada				
Característica estudada	Sintomáticos	Assintomáticos	OR (IC 95%)	p
Antecedentes familiares				
História familiar de asma	95 (73%)	36 (27%)	2.73 (1.6 a 4.8)	<0.001
Asma parental	63 (82%)	14 (18%)	4.10 (2.1 a 8.3)	<0.001
Asma materna	39 (83%)	8 (17%)	3.76 (1.6 a 9.2)	<0.001
Asma paterna	25 (81%)	6 (19%)	2.93 (1.1 a 8.3)	0.03
Início dos sintomas				
Início ≥ 2 anos de idade	76 (79%)	20 (21%)	3.75 (2.0 a 7.1)	<0.001
Início ≥ 3 anos de idade	45 (82%)	10 (18%)	3.58 (1.6 a 8.1)	<0.001
Antecedentes pessoais				
História de doença alérgica	140 (84%)	27 (16%)	27.52 (12.7 a 60.8)	<0.001
Rinite alérgica	133 (85%)	23 (15%)	21.11 (10.4 a 43.6)	<0.001
Eczema atópico	42 (87%)	6 (13%)	5.68 (2.2 a 15.6)	<0.001
IgE total				
≥ 50 kU/l	94 (75%)	32 (25%)	5.53 (2.6 a 12.0)	<0.001
≥ 100 kU/l	78 (78%)	22 (22%)	4.51 (2.2 a 9.2)	<0.001
≥ 200 kU/l	48 (80%)	12 (20%)	3.30 (1.5 a 7.4)	<0.001
Atopia	101 (83%)	20 (17%)	7.38 (3.9 a 14.0)	<0.001
Condições ambientais				
Frequência de infantário	103 (57%)	79 (43%)	0.44 (0.2 a 0.9)	0.009
Infantário antes dos 24 meses	53 (51%)	52 (49%)	0.45 (0.3 a 0.8)	0.002
Infantário antes dos 12 meses	32 (44%)	41 (56%)	0.35 (0.2 a 0.7)	<0.001

Obtivemos, assim, o seguinte modelo final de regressão logística:

$$\Pi(x) = \frac{e^{-2.5+1.22x(\text{Atopia})-0.91x(\text{Infantário})+1.69x(\text{AsmaMãe})+1.97x(\text{AsmaPai})+0.76x(\text{Início}\geq 2\text{anos})+2.76x(\text{Rinite})+1.77x(\text{Eczema})}}{1 + e^{-2.5+1.22x(\text{Atopia})-0.91x(\text{Infantário})+1.69x(\text{AsmaMãe})+1.97x(\text{AsmaPai})+0.76x(\text{Início}\geq 2\text{anos})+2.76x(\text{Rinite})+1.77x(\text{Eczema})}}$$

Tabela 3 - Factores de risco para asma activa em idade escolar: Modelo de Regressão Logística Múltiplo

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	p
História pessoal de rinite alérgica	15.76 (6.1 a 40.8)	<0.001
Asma paterna	7.17 (1.7 a 29.7)	0.007
História pessoal de eczema atópico	5.86 (2.2 a 15.7)	<0.001
Asma materna	5.39 (1.7 a 17.1)	0.004
Sensibilização alérgica	3.40 (1.2 a 10.4)	0.03
Início de sintomas ≥ 2 anos de idade	2.13 (1.1 a 4.8)	0.04
Frequência de infantário antes dos 12 meses de idade	0.40 (0.2 a 0.9)	0.04

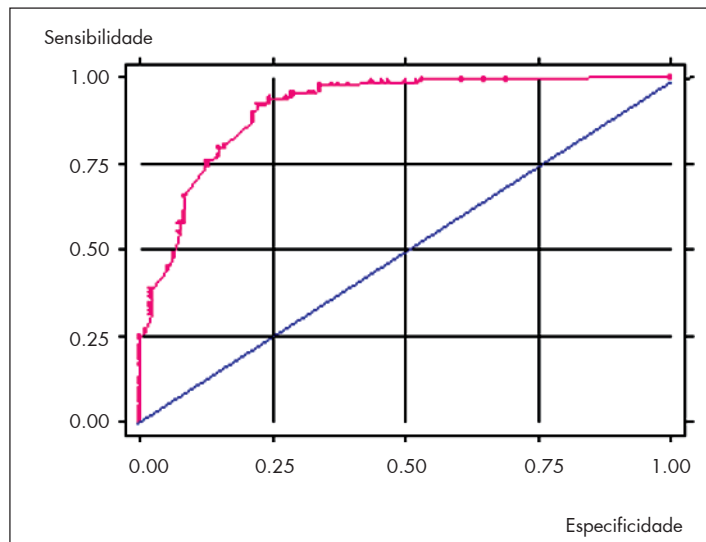


Figura 6 - Curva ROC obtida pela aplicação do modelo final de regressão logística

Tabela 4 - Obstrução brônquica (VEMS basal <80% e/ou DEM25-75% basal <65%)

Obstrução brônquica	População total		Sintomáticos		Assintomáticos		p
	n	%	n	%	n	%	
Sim	80	36%	65*	47%	15*	18%	*p<0.001
- VEMS <80%	57	26%	44	32%	13	16%	
- DEM25-75% <65%	68	31%	59	43%	9	11%	
Não	140	64%	73*	53%	67*	82%	
Total	220	100%	138	100%	82	100%	

Da avaliação da qualidade de ajustamento do modelo obtido, pelo Teste do Qui-quadrado de Pearson e Teste de Hosmer e Lemeshow, concluiu-se que, não existe evidência de que o modelo de regressão logística esteja mal ajustado aos dados. Assumindo um *cut-off point* de 0.5 na classificação das observações através da probabilidade estimada pelo modelo final, a sensibilidade assume valores de 94% e a especificidade de 75%, significando que o modelo é capaz de assinalar 94% das observações correspondentes a casos com asma e 75% das que correspondem a casos sem asma, respectivamente. O valor da área sob a curva ROC é de 0.91, indicando que o poder de discriminação do modelo é considerado excelente (figura 6).

8. Avaliação funcional respiratória

Na data da actual reavaliação foi efectuada avaliação funcional respiratória por espirometria com prova de broncodilatação em 220 das 249 crianças reavaliadas (88%). Constatou-se a existência de alteração funcional respiratória (obstrução brônquica e/ou prova de broncodilatação positiva) em 44% das crianças, 57% das

sintomáticas e 22% (n=18) das clinicamente assintomáticas.

Apresentavam critérios de obstrução brônquica 36% das crianças; 26% tinham obstrução das grandes vias (VEMS basal inferior a 80%) e 31% obstrução das pequenas vias aéreas (DEM25-75% basal inferior a 65%). Maioritariamente a alteração funcional estava presente nas crianças com asma activa; 47% das crianças sintomáticas apresentavam obstrução brônquica, para 18% das assintomáticas (p<0.001). No entanto, salienta-se o facto de 15 crianças clinicamente assintomáticas apresentarem critérios de obstrução na avaliação funcional respiratória (tabela 4).

A prova de broncodilatação foi positiva em 35% das crianças. Maioritariamente a prova foi positiva nas crianças com asma activa, 47% para 13% nas assintomáticas (p<0.001). Salienta-se o facto de 11 crianças clinicamente assintomáticas apresentarem prova de broncodilatação positiva (tabela 5).

Apresentavam critérios de obstrução das grandes vias (VEMS basal inferior a 80%) 26% das crianças (n=57), com um valor médio do VEMS basal de 72.2% ($\pm 6.2\%$); 13 destas crianças estavam assintomáticas. Não existia reversibilidade do VEMS após administração do broncodilatador em

Tabela 5 - Prova de Broncodilatação positiva (aumento do VEMS após broncodilatador \geq 12% e/ou aumento do DEM25-75% após broncodilatador \geq 35%)

Prova de Broncodilatação	População total		Sintomáticos		Assintomáticos		p
Positiva	76	35%	65*	47%	11*	13%	
- VEMS \geq 12%	49	22%	43	31%	6	7%	
- DEM25-75% \geq 35%	66	30%	57	41%	9	11%	*p<0.001
Negativa	144	65%	73*	53%	71*	87%	
Total	220	100%	138	100%	82	100%	

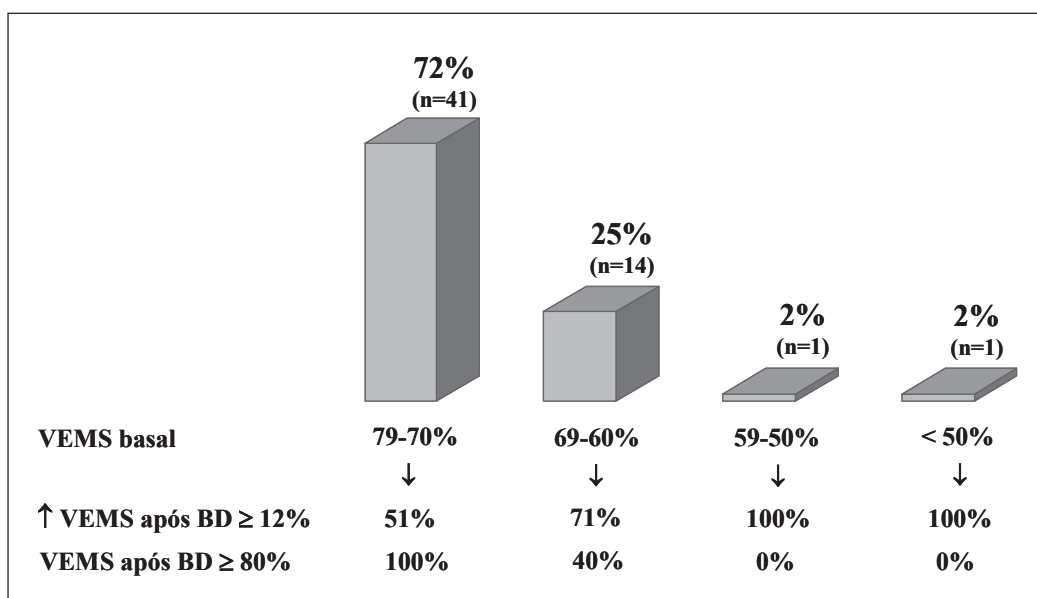


Figura 7 - Obstrução das grandes vias: valor do VEMS basal e após BD por via inalatória

42% dos casos (n=24). Tinham critério de reversibilidade do VEMS, mas mantinham valores do VEMS após broncodilatador (BD) abaixo do normal, 14% dos casos (n=8) - (figura 7).

Apresentavam critérios de obstrução das pequenas vias (DEM25-75% basal inferior a 65%) 31% das crianças (n=68), com um valor médio do DEM25-75% basal de 50.1% (\pm 9.6%); 9 destas

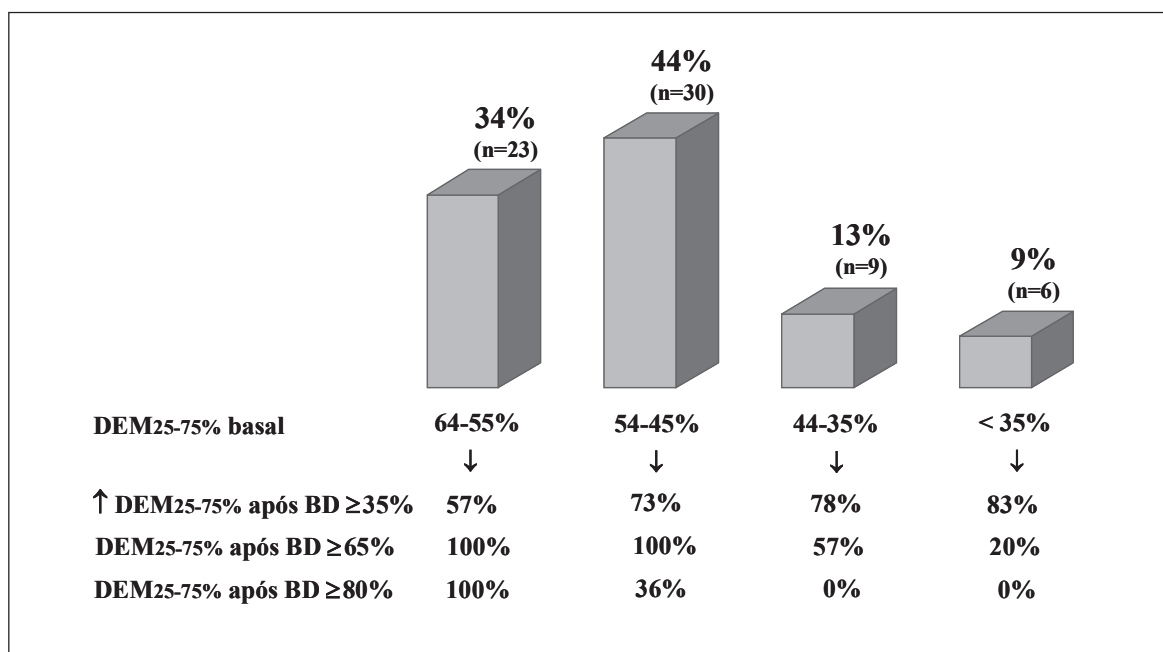


Figura 8 - Obstrução das pequenas vias: valor do DEM25-75% basal e após BD inalado

crianças estavam assintomáticas. Não existia reversibilidade do DEM25-75% após administração do broncodilatador em 31% dos casos (n=21). Tinham critério de reversibilidade do DEM25-75%, mas mantinham valores após broncodilatador abaixo do normal, 10% dos casos (n=7) - (figura 8).

Considerando as crianças com diagnóstico de rinite, não encontramos diferenças significativas nos resultados da avaliação funcional respiratória entre estas e a população global estudada ($p>0.1$); comparando os resultados obtidos considerando apenas as crianças clinicamente assintomáticas, ou seja sem sintomas brônquicos actuais, as diferenças mantinham-se sem significado ($p>0.4$).

DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo com a duração de oito anos, versando a evolução das queixas de sibilância recorrente nos seis primeiros anos de vida, através da aplicação de um modelo de regressão logística, foram identificados como factores de mau prognóstico relacionados com a persistência de sintomatologia respiratória, isto é, asma activa em idade escolar, os antecedentes pessoais de doenças alérgicas (rinite alérgica e dermatite atópica), a asma parental, o início dos sintomas na segunda infância e a evidência de sensibilização alérgica, particularmente aos ácaros do pó.

Encontram-se na literatura diversos estudos, que procuraram identificar factores de risco para o aparecimento de sintomas respiratórios nos

primeiros anos de vida, estudando populações seleccionadas logo após o nascimento ou após o primeiro episódio de sibilância.^{4,9,12,22,23} Factores como a história familiar de atopia, o sexo, a idade de aparecimento de sintomas, a exposição / sensibilização alérgica, a exposição tabágica, incluindo aquela ocorrida durante a gestação, o padrão alimentar no primeiro ano de vida e a função pulmonar anterior ao início das queixas, têm sido responsabilizados pelo aparecimento de sibilância persistente nos primeiros anos de vida. Não estava no entanto disponível informação referente à importância destes atributos na persistência das queixas em crianças com uma clínica e gravidade semelhantes, referindo vários episódios de dificuldade respiratória com resposta à terapêutica broncodilatadora. A selecção da amostra em primeiras consultas de especialidade, se bem que possa estar associada a alguns factores de enviesamento, constituiu uma condicionante de homogeneidade relativamente à gravidade.¹⁹

Em múltiplos estudos retrospectivos, identificou-se um início precoce das queixas, isto é antes dos 3 anos de idade, na grande maioria das crianças asmáticas que se mantinham sintomáticas. Apenas estudos prospectivos recentes,^{4,12,15} incluindo crianças desde o período neonatal, permitiram esclarecer a relação entre a precocidade do início e a persistência das queixas, considerando-se que quanto mais precoce o início da sintomatologia, melhor o prognóstico, o que leva a questionar a importância das infecções virais como factor predisponente das doenças atópicas.

No nosso estudo o início mais tardio dos sintomas, após os 2 anos de idade, relacionou-se com uma pior evolução clínica, independentemente do sexo e da história familiar de doenças alérgicas.

Um número significativo dos quadros de sibilância ocorridos nos dois primeiros anos de vida, estará relacionado com um menor calibre das vias aéreas, tendo na sua etiologia agentes infecciosos virais, cuja resposta imunitária poderá ter então um

efeito protector relativamente ao desenvolvimento de atopia.^{24,25} Neste estudo não foram efectuadas determinações de parâmetros funcionais respiratórios antes ou logo após o início dos sintomas, pelo que não foi possível avaliar as hipotéticas alterações do calibre das vias aéreas como factor de risco para a sibilância precoce nos primeiros anos de vida. No entanto, as significativas alterações encontradas na reavaliação actual, com numerosos quadros de obstrução brônquica, das grandes e/ou das pequenas vias aéreas, associados a uma muito elevada prevalência de atopia, sugerem que na nossa *coorte*, com queixas graves de dificuldade respiratória nos primeiros anos de vida, as alterações funcionais serão efeito e não causa destes quadros clínicos, embora tal assunção não possa ser definitivamente esclarecida.

A prevalência de asma é encontrada com mais frequência nos indivíduos do sexo masculino, parecendo relacionar-se com um menor calibre das vias aéreas na infância (traduzido na relação calibre brônquico / volume pulmonar), que se vai progressivamente atenuando até à adolescência.^{5,26} Neste estudo encontrou-se um predomínio de crianças do sexo masculino que foi mais evidente no grupo de crianças com idade inferior a 3 anos, o que está de acordo com os dados referidos mas, quando se analisou a idade de início da sintomatologia, não se encontrou no grupo com início mais precoce dos sintomas um predomínio do sexo masculino superior ao da globalidade da população. Como salientado anteriormente, o facto de se tratar de uma amostra seleccionada numa consulta de especialidade e, conseqüentemente com maior gravidade clínica, poderá explicar estes resultados.

No nosso estudo, um número significativo das crianças tinha já referido clínica de outras doenças alérgicas (rinite e/ou eczema), sendo estes factores determinantes na relação com a persistência das queixas brônquicas.

Discute-se actualmente as relações entre a patologia alérgica das vias aéreas superiores e

inferiores,²⁷ partilhando aspectos relacionados com a inflamação alérgica de uma mucosa respiratória contínua. A rinite alérgica no mundo desenvolvido, constitui a doença crónica mais frequente em idade pediátrica, com prevalências superiores a 30%, sendo frequente o sub-diagnóstico e o subtratamento, com importantes repercussões em termos de qualidade de vida das crianças afectadas.²⁷

Em alguns estudos recentes,^{28,29} realizados em adultos, a rinite alérgica foi identificada como um factor de risco independente para a ocorrência de asma, com riscos relativos entre 4.1 e 11.6. Neste estudo confirmaram-se os mesmos resultados, identificando-se a rinite como o principal factor de risco independente para a persistência dos sintomas (15.8), mesmo nas crianças que não eram atópicas na data da inclusão (1993). A história de rinite relacionou-se igualmente com uma elevada prevalência de atopia na reavaliação de 2001 (cerca de 90%), bem como aumentou o risco de sensibilizações *de novo* (RR=1.9).³⁰ Existirá então uma forte relação entre rinite e asma, ficando por esclarecer se a asma representa uma progressão natural daquela que será uma doença da via aérea, percebida como uma unidade.

No referente aos resultados das provas funcionais respiratórias, não se encontrou relação entre o diagnóstico de rinite, passado ou actual, e as alterações funcionais descritas, isto é, não se encontrou relação com a gravidade em termos de obstrução das vias aéreas. Estes dados são consistentes com outros anteriormente descritos, em que o diagnóstico de rinite não se relacionou com a gravidade clínica da asma, quantificada pelo risco de internamento hospitalar.³¹

Diversos estudos epidemiológicos têm demonstrado um aumento de prevalência das doenças alérgicas das vias respiratórias, especialmente em países Ocidentais, sugerindo-se uma relação causa-efeito entre exposição a alergénios do interior dos edifícios, sensibilização e asma. A exposição e sensibilização a aeroalergénios é considerada como

factor de risco *major* para o aparecimento de asma brônquica, podendo a sensibilização primária ocorrer a partir das 22 semanas de gestação,³² precedendo de modo significativo o início das queixas.

Os nossos resultados não permitiram confirmar a totalidade deste pressuposto, pois numa percentagem muito significativa das crianças observou-se uma sequência inversa, em que a clínica precedeu claramente a identificação de sensibilização alérgica, apesar de ter sido utilizado o método de diagnóstico mais sensível para a sua caracterização.

Encontrámos uma elevada prevalência de atopia (identificada pela positividade dos testes cutâneos) em crianças asmáticas nos seis primeiros anos de vida, mesmo tendo utilizado critérios de positividade dos testes cutâneos por *prick* superiores aos recomendados para este grupo etário.^{9,22,33,34} Os alergénios mais frequentemente identificados foram os ácaros do pó.

A elevada agressividade dos ácaros do pó doméstico como agentes sensibilizantes tem sido realçada por vários autores. Sporik et al³⁵ confirmaram através dos resultados de um estudo prospectivo, que a sensibilização a ácaros é um risco *major* para o aparecimento de asma, sugerindo que a exposição precoce a elevadas concentrações antigénicas, estaria relacionada com um início mais precoce da sintomatologia; Kuehr et al,¹⁰ em estudo longitudinal mais recente, referiram ainda que na maioria dos novos casos de doença, a sensibilização alérgica antecedeu a clínica.

No nosso estudo, a existência de um elevado valor predictivo positivo dos testes cutâneos relativamente à evolução clínica da asma brônquica, mesmo abaixo dos 3 anos de idade (sobreponível ao encontrado no grupo de idade superior), evidenciado logo no terceiro ano do estudo,¹⁹ sugere que a sensibilização a aeroalergénios é um factor que favorece a manutenção da sintomatologia, embora muitas agudizações, nesta idade, possam ser desencadeadas por infecções virais.¹³ A sibilância

recorrente nos primeiros anos de vida teria um melhor prognóstico se não associada a sensibilização alérgica.^{4,12,13,22} A demonstração de sensibilização deverá ser mais um elemento a favor do diagnóstico de asma.^{9,22}

Atendendo a que a maioria das crianças estudadas se sensibilizou a ácaros do pó doméstico, estará por definir a relevância das medidas de controlo ambiental na prevenção da sensibilização, associada a um prognóstico mais desfavorável. Alguns estudos têm considerado a prevenção primária de sensibilização a ácaros em crianças de elevado risco atópico, com resultados promissores.^{36,37}

A realização dos testes cutâneos por *prick*, baseados num método adequadamente normalizado, deve ser encarada como um meio auxiliar de diagnóstico desde o lactente, devendo constituir a abordagem inicial de despiste de sensibilização alérgica em centros diferenciados, com experiência na sua aplicação e interpretação.

Burrows et al,³⁸ estudando uma população de adultos, demonstraram pela primeira vez uma íntima relação entre o diagnóstico de asma e as concentrações séricas de IgE total, independentemente do sexo, do grupo etário e dos resultados dos testes cutâneos. Posteriormente, o mesmo grupo obteve resultados semelhantes em idades pediátricas.³⁹

No nosso estudo, tal como havia sido referido por Martinez et al,⁴ demonstrou-se a relação entre os níveis mais elevados de IgE total e a persistência dos sintomas, incluindo nas crianças sem sensibilização alérgica. Concentrações séricas de IgE total ≥ 50 kU/l relacionaram-se com um prognóstico mais desfavorável, mesmo nas crianças com testes cutâneos negativos. Estes resultados sugerem uma forma diversa de transmissão genética em que a síntese de IgE total terá um determinismo essencialmente genético, enquanto que a síntese de IgE específica será fundamentalmente influenciada pela exposição ambiental.⁴⁰ No entanto, no modelo de

regressão logística, as determinações de IgE total perderam a sua influência, limitando a sua utilidade, nomeadamente quando está disponível a informação clínica e os resultados dos testes cutâneos por *prick*.

Os estudos de prevalência de asma brônquica em familiares em primeiro grau de asmáticos previamente identificados (atópicos e não atópicos), têm revelado uma concentração familiar de casos, superior à esperada para a população em estudo. Segundo Kjellmann,⁴¹ os descendentes de pais atópicos terão a maior probabilidade de doença (80%), se os progenitores partilharem a mesma doença alérgica, contra apenas 20% se estes tiverem diferentes patologias. O risco de atopia será superior nos filhos de mães alérgicas, nomeadamente asmáticas comparativamente aos pais alérgicos;^{5,42} uma forma particular, assimétrica, de partilha de alelos provenientes dos pais, explicaria este dado epidemiológico, que no entanto não foi confirmado no nosso estudo.

Estima-se que cerca de 25% das crianças alérgicas não têm antecedentes familiares;⁴³ pressuposto que foi confirmado no presente estudo. Embora sejam muito valorizados, a existência de antecedentes familiares de alergia, para além da história de asma parental, não influenciou quer a probabilidade de aparecimento de novas sensibilizações durante o período de seguimento, quer a evolução clínica.

A asma brônquica e outras doenças alérgicas, resultarão da interação entre genética e ambiente. A identificação de crianças de alto risco atópico, nomeadamente por estudo genético, permitirá a instituição de medidas de prevenção primária; o melhor conhecimento da sibilância recorrente nos primeiros anos de vida e seus factores de prognóstico, incluindo a identificação de crianças sintomáticas, não sensibilizadas, irá possibilitar a adequação de medidas de prevenção secundária e terciária. Após o diagnóstico, a resposta à terapêutica preventiva ou de controlo (três a seis meses)

fornecerá importantes informações adicionais.

Os resultados deste trabalho, permitiram uma melhor caracterização desta população, possibilitando a identificação de dois grupos de crianças sibilantes, com uma mesma apresentação clínica mas com evolução distinta (sibilância transitória limitada aos primeiros anos de vida e sibilância persistente), relacionada com a existência e influência de diferentes factores de risco, com implicações na prática clínica, tendo inclusive permitido a elaboração de um algoritmo probabilístico, sensível e específico, permitindo prever, à partida, a evolução clínica dos quadros de sibilância recorrente nos primeiros anos de vida.

Realçamos igualmente a importância da identificação dos quadros de rinite alérgica na criança, diagnóstico habitualmente esquecido pelos clínicos que acompanham estas crianças. Um diagnóstico precoce poderá levar à instituição de medidas preventivas (controle ambiental, terapêutica farmacológica, vacinas anti-alérgicas,...), com significativo impacto na evolução posterior e em termos de resultado a médio e longo prazo.

A instituição de medidas terapêuticas adequadas, poderá prevenir, por um lado, o aparecimento de sequelas pulmonares e a própria morbidade da asma não controlada e, por outro lado, a instituição de medidas terapêuticas desnecessárias no grupo de melhor prognóstico. Mas chegará a clínica, ou como é referido por todos os grupos de peritos, será fundamental a avaliação de parâmetros objectivos, nomeadamente funcionais respiratórios.

Salientam-se as alterações funcionais respiratórias encontradas em crianças com sintomas anteriores de hiperreactividade brônquica significativa, mesmo se actualmente assintomáticas, sugerindo a existência de complicações crónicas e a necessidade de serem efectuados regularmente estudos objectivos que confirmem a evolução da doença asmática na criança.

De facto, foram perturbadores os resultados dos estudos funcionais respiratórios efectuados a estas

crianças, identificando-se percentagens muito significativas de casos com obstrução brônquica, proximal ou distal e/ou com reversibilidade aos broncodilatadores. Num número apreciável de crianças, mesmo após a administração de broncodilatador, manteve-se a obstrução. Terá a remodelação tido o seu início, ou ainda será possível intervir?

Com este estudo, demonstrámos, tal como é actualmente proposto por outros autores⁷ que, baseados em dados da anamnese e de avaliação da sensibilização alérgica, é possível prever a evolução clínica das crianças com sibilância recorrente na infância utilizando modelos matemáticos probabilísticos, bem como que a clínica pode preceder em muitos anos a sensibilização alérgica, dando lugar a novas possibilidades de intervenção primária da atopia.

Importa divulgar estes dados e tentar validar a sua aplicabilidade na actividade clínica quotidiana, convidando à participação a generalidade dos clínicos que são colocados face a quadros respiratórios cada vez mais prevalentes na idade pediátrica.

BIBLIOGRAFIA

1. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute. Guidelines for the diagnosis and management of asthma, NIH, Publication Number 02-3659;2002.
2. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
3. Morais de Almeida M, Gaspar A, Rosado Pinto J. Epidemiology of asthma in Portugal, Cape Verde, and Macao. *Pediatr Pulmonol* 2001;Suppl.23:35-7.
4. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995;332:133-8.
5. Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996;75:392-8.
6. Tariq SM, Matthews SM, Hakim EA, Stevens M, Arshad SH, Hide DW. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:587-93.
7. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with re-

- current wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1403-6.
8. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:525-32.
 9. Van Asperen PP, Kemp AS, Mukhi A. Atopy in infancy predicts the severity of bronchial hyperresponsiveness in later childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:790-5.
 10. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al. Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and for persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:655-62.
 11. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
 12. Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. The natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child* 1991;66:1050-3.
 13. Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M. Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 year olds. *Arch Dis Child* 1992;67:491-5.
 14. Rhodes HL, Sporik R, Thomas P, Holgate ST, Cogswell JJ. Early life risk factors for adult asthma: a birth cohort study of subjects at risk. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:720-5.
 15. Dodge R, Martinez FD, Cline MG, Lebowitz MD, Burrows B. Early childhood respiratory symptoms and the subsequent diagnosis of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:48-54.
 16. Mannino DM, Homa DM, Pertowski CA, et al. Surveillance for asthma - United States, 1960-1995. *Morb Mortal Wkly Rep CDC Surveill Summ* 1998;47:1-27.
 17. Delacourt C, Benoist MR, Waernessyckle S, et al. Relationship between bronchial responsiveness and clinical evolution in infants who wheeze: a four-year prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1382-6.
 18. Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964-1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:189-94.
 19. Morais de Almeida M, Gaspar A, Pires G, et al. Sibilância recorrente na infância. Estudo prospectivo. *Rev Port Imunoalergol* 1998;6:105-17.
 20. Position paper: Allergen standardization and skin tests. The European Academy of Allergology and Clinical Immunology. *Allergy* 1993;48:48-82.
 21. Bernstein IL, Storms WW. Practice parameters for allergy diagnostic testing. Joint Task Force on Practice Parameters for the Diagnosis and Treatment of Asthma. The American Academy of Allergy, Asthma and Immunology and the American College of Allergy, Asthma and Immunology. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995;75:543-625.
 22. Delacourt C, Labbé D, Vassault A, Brunet-Langot D, de Blic J, Scheinmann P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy* 1994;49:843-7.
 23. Croner S, Kjellman N-IM. Natural history of bronchial asthma in childhood: a prospective study from birth to 14 years of age. *Allergy* 1992;47:150-7.
 24. Landau LI. Respiratory infections and wheezing in children. *Curr Opin Pediatr* 1996;8:3-5.
 25. Holt PG, Sly SD, Björkstén B. Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:53-8.
 26. Martinez FD, Morgan WJ, Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N Engl J Med* 1988;319:1112-7.
 27. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N; Aria Workshop Group.; World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108(Suppl):147-334.
 28. Leynaert B, Bousquet J, Neukirch C, Liard R, Neukirch F. Perennial rhinitis: An independent risk factor for asthma in nonatopic subjects: results from the European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:301-4.
 29. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
 30. Plácido M, Gaspar A, Morais de Almeida M, et al. Rhinitis as a Risk Factor for Persistence of Symptoms in Childhood Recurrent Wheezing: an Eight Year Prospective Study. *Clinical Immunology and Allergy in Medicine* 2003 (*in press*).
 31. Gaspar A, Morais de Almeida M, Pires G, et al. Risk factors for asthma admission in children. *Allergy Asthma Proc* 2002;23:295-301.
 32. Warner JA, Jones AC, Miles EA, Colwell BM, Warner JO. Maternofetal interaction and allergy. *Allergy* 1996;51:447-51.
 33. Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985;75:646-1.
 34. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987;80:711-6.
 35. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der pI) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
 36. Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH. Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy* 1996;51:89-93.
 37. Custovic A, Simpson BM, Simpson A, Kissen P, Woodcock A, for the NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Effect of environmental manipulation in pregnancy and early life on respiratory symptoms and atopy during first year of life: a randomised trial. *Lancet* 2001;358:188-93.
 38. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med* 1989;320:271-7.
 39. Sears MR, Burrows B, Flannery EM, Herbison GP, Hewitt CJ, Holdaway MD. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N Engl J Med* 1991;325:1067-71.
 40. Hanson B, McGue M, Roitman-Johnson B, Segal NL, Bouchard TJ, Blumenthal MN. Atopic disease and immunoglobulin E in twins reared apart and together. *Am J Hum Genet* 1991;48:873-9.
 41. Kjellman N-IM. Atopic disease in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand* 1977;66:465-71.
 42. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:176-81.
 43. Dold S, Wjst M, von Mutius E, Reitmeir P, Stiepel E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992;67:1018-22.