

# Sibilância recorrente na infância. Estudo prospectivo

MÁRIO MORAIS DE ALMEIDA\*, ÂNGELA GASPAR\*\*, GRAÇA PIRES\*, SARA PRATES\*\*, RITA CÂMARA\*\*\*, JOAQUIM ABREU NOGUEIRA\*\*\*\*, JOSÉ EDUARDO ROSADO PINTO\*\*\*\*\*

## RESUMO

Efectuou-se um estudo prospectivo com 3 anos de duração, com o objectivo de relacionar a evolução clínica da sibilância recorrente nos primeiros anos de vida, com eventuais factores de prognóstico associados com a persistência da sintomatologia. Em 1993, incluiu-se uma população de 308 crianças asmáticas com idade  $\leq 6$  anos (questionário, testes cutâneos por *prick* e doseamento sérico de IgE total). Em 1996 foi efectuada reavaliação clínica a 287 e repetidos os testes cutâneos em 120 das crianças em que estes tinham sido inicialmente negativos. Encontrou-se uma elevada prevalência de atopia (48%): 32% nas crianças com  $< 3$  anos e 57% nas crianças com  $\geq 3$  anos. Verificou-se a existência de relação entre a presença de sensibilização alérgica e a persistência de sintomatologia ( $p < 0.0001$ ); as crianças atópicas permaneciam na quase totalidade (97%) sintomáticas na reavaliação, *versus* menos de 40% das não atópicas. Encontrou-se ainda relação entre a manutenção de sintomas e a presença de antecedentes pessoais de rinite e/ou eczema ( $p < 0.0001$ ), o início das queixas após os 3 anos de idade ( $p = 0.0009$ ) e a existência de níveis elevados de IgE total ( $p < 0.0001$ ). Encontrou-se também relação com o desenvolvimento de sensibilização alérgica ( $p < 0.0001$ ); 58% das crianças não atópicas que mantinham sintomatologia, desenvolveram sensibilização em 1996. A manutenção da sintomatologia não se relacionou com a existência de antecedentes familiares de alergia ou de asma. Concluindo, foram identificados como factores de mau prognóstico: a existência de antecedentes pessoais de patologia alérgica, o início dos sintomas na segunda infância, a

presença de sensibilização alérgica, particularmente aos ácaros do pó doméstico e os níveis elevados de IgE total. A idade não deve ser considerada como um factor de limitação à realização dos testes cutâneos por *prick*, com valor diagnóstico e prognóstico da asma brônquica nos primeiros anos de vida. Num número significativo de crianças, os sintomas clínicos podem preceder a sensibilização alérgica.

**PALAVRAS - CHAVE:** Asma brônquica, atopia, criança, factores de risco, prognóstico, prevenção primária.

## ABSTRACT

### CHILDHOOD RECURRENT WHEEZING. PROSPECTIVE STUDY

We performed a 3 years prospective study, in order to correlate clinical outcome of recurrent wheezing in the first years of life, with prognostic factors related to the persistence of symptoms. In 1993, a group of 308 children with bronchial asthma aged  $\leq 6$  years was enrolled (questionnaire, skin prick tests and serum total IgE levels). In 1996, 287 patients were clinically reevaluated and it was performed skin prick tests to 120 of those who had previously shown negative results. A high prevalence of atopy (48%) was found: 32% in children aged  $< 3$  years and 57% in those aged  $\geq 3$  years. It was observed a relation between allergen sensitisation and persistence of symptoms ( $p < 0.0001$ ); 97% of the atopic patients remained with symptoms vs less than 40% of the non atopics. It was also found a relation between persistence of symptoms and personal history of rhinitis and/or atopic dermatitis ( $p < 0.0001$ ), beginning of symptoms  $\geq 3$  years ( $p = 0.0009$ ) and raised levels of total IgE ( $p < 0.0001$ ). A relationship between new sensitisation and clinical outcome was found ( $p < 0.0001$ ); 58% of non atopic children with persistence of symptoms become sensitised in 1996. Persistence of symptoms was not related with family history of allergy or bronchial asthma. As conclusion, worse prognosis factors were identified: personal history of allergic disease, beginning of symptoms  $\geq 3$  years, allergen sensitisation, namely

\* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de D. Estefânia

\*\* Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de D. Estefânia

\*\*\* Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Centro Hospitalar do Funchal

\*\*\*\* Assistente Hospitalar Graduado de Imunoalergologia do Hospital de D. Estefânia

\*\*\*\*\* Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de D. Estefânia

*house dust mites and raised levels of total IgE. Age should not be considered as a limiting factor to perform skin prick tests, with diagnostic and prognostic value for asthma in the first years of life. In a significant number of patients clinical symptoms can precede allergen sensitisation.*

**KEY WORDS:** *Bronchial asthma, atopy, children, risk factors, prognosis, primary prevention.*

## INTRODUÇÃO

A asma brônquica constitui a doença crônica mais frequente na criança, associando-se a apreciáveis taxas de morbidade e mortalidade.<sup>1,2,3,4,5,6</sup> Apesar dos avanços recentes no conhecimento da fisiopatologia da doença, muito se encontra ainda por esclarecer em relação à sua epidemiologia, história natural e evolução.<sup>7</sup>

A importância do diagnóstico precoce de asma brônquica, é reconhecida pela generalidade dos autores, embora seja discutida a possibilidade desse diagnóstico antes dos 2 anos de idade. Diversos estudos retrospectivos têm revelado que numa percentagem significativa de asmáticos a sintomatologia tem início nos primeiros anos de vida.<sup>8,9,10,11,12</sup> No entanto, apenas alguns estudos prospectivos recentes têm procurado esclarecer a relação entre a ocorrência precoce de sibilância e o diagnóstico de asma.<sup>13,14,15,16,17</sup> A sibilância recorrente, entidade clínica complexa e heterogênea, prevalente nos primeiros anos de vida, terá subjacente etiopatogenias distintas, relacionadas com diferentes factores de risco e de prognóstico. Wright et al,<sup>18</sup> encontraram uma prevalência de sibilância no primeiro ano de vida de 20%. Martinez et al,<sup>15</sup> num estudo prospectivo incluindo 826 recém-nascidos, identificaram uma prevalência de 33.6% de sibilância nos primeiros três anos de vida. De um modo geral, a existência de sibilância nos primeiros anos de vida parece ter um bom prognóstico, encontrando-se no entanto ainda sintomáticas aos 6 anos de idade, cerca de um terço destas crianças. Estes dados permitem-nos considerar a existência de dois subgrupos, com uma mesma apresentação clínica, mas distintos quanto à sua

evolução e prognóstico. Os resultados deste estudo, realizado no Arizona, onde a exposição a ácaros é desprezível, deverão ser confirmados em regiões com diferentes condições ambientais.

Um dos problemas no seguimento e orientação tera-

pêutica das crianças sibilantes nos primeiros anos de vida será a distinção das crianças pertencentes a cada um dos subgrupos, de forma a permitir a instituição de medidas terapêuticas adequadas, prevenindo assim, por um lado, o aparecimento de sequelas pulmonares<sup>1</sup> e a própria morbidade da asma não controlada e, por outro lado, a instituição de medidas terapêuticas desnecessariamente agressivas no subgrupo de melhor prognóstico. O atraso frequente no reconhecimento da asma infantil, reflecte as dificuldades inerentes a este diagnóstico.

Embora a bibliografia seja escassa em estudos efectuados nos primeiros anos de evolução de sintomas respiratórios, vários factores de risco com valor prognóstico para a persistência dos mesmos têm sido considerados, nomeadamente: história familiar de doenças alérgicas<sup>15,19,20</sup> e mais concretamente asma, história pessoal de rinite e/ou eczema,<sup>15,21,22,23,24</sup> IgE total elevada,<sup>15,25</sup> sensibilização a aeroalergenos,<sup>14,23,24,26</sup> tabagismo passivo,<sup>15,27,28,29,30,31,32,33</sup> nomeadamente materno, sexo masculino<sup>15,19,24</sup> e aparecimento das queixas após os 2 anos de vida.<sup>13,16</sup> Variando na sua relevância conforme a população considerada, realça-se a importância do conhecimento aprofundado de dados epidemiológicos nacionais.

A atopia, propensão para produzir quantidades elevadas de IgE específica em resposta à exposição alérgica, parece ser um factor de risco *major* para o desenvolvimento de asma brônquica na criança,<sup>1,13,14,24,26</sup> sendo reconhecido que a detecção de sensibilização alérgica 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,<sup>34,35</sup> existindo no entanto muita controvérsia quanto à utilidade destes testes nos primeiros anos de vida. Alguns autores questionam a sua utilização dada a hiporreactividade cutânea da criança,<sup>36,37</sup> enquanto outros advogam a sua execução, utilizando no entanto critérios de positividade inferiores (valores de limiar de positividade de 1 ou 2mm de diâmetro das pápulas).<sup>14,23,26,38,39</sup> Escasseiam estudos quanto ao eventual valor diagnóstico e prognóstico dos testes cutâneos na criança asmática.

Por esclarecer está a hipótese, se em crianças de risco atópico, a clínica poderá preceder a sensibilização.<sup>14</sup>

Baseados nos pressupostos anteriores, pretendeu-se com este trabalho prospectivo avaliar, numa população de crianças nos seis primeiros anos de vida, com fenótipo de asma brônquica, referenciadas a uma consulta de especialidade, a relevância dos dados clínicos (demografia, idade de início dos sintomas, antecedentes familiares de alergia e asma, antecedentes pessoais de alergia), da sensibilização alérgica e dos níveis séricos de IgE total, como marcadores de prognóstico. Adicionalmente, pretendeu-se estudar a rentabilidade

### Abreviaturas usadas:

TC:	Testes cutâneos
CAD:	Desenho assistido por computador
VPP:	Valor predictivo positivo
VPN:	Valor predictivo negativo
VP:	Verdadeiros positivos
FP:	Falsos positivos
VN:	Verdadeiros negativos
FN:	Falsos negativos
M:	Masculino
F:	Feminino
DP:	Desvio padrão
FI:	Coefficiente fi
Dpt:	Dermatophagoides pteronyssinus
Df:	Dermatophagoides farinae
PLV:	Proteínas de leite de vaca

diagnóstica dos testes cutâneos na avaliação de atopia em crianças desde os primeiros anos de vida.

## MATERIAL E MÉTODOS

### I. População

Foi seleccionada uma amostra de 308 crianças, observadas consecutivamente em primeiras consultas no ano de 1993, com idades compreendidas entre os 6 meses e os 6 anos e com o diagnóstico clínico de asma brônquica. Considerou-se como critério para diagnóstico de *asma brônquica*<sup>40</sup> a existência de pelo menos 3 episódios de dificuldade respiratória, no último ano, com resposta à terapêutica broncodilatadora e intervalos livres de sintomas entre as agudizações, para além das queixas relacionadas com esforço físico. Para cada caso clínico, outras causas, eventualmente relevantes de dificuldade respiratória, foram excluídas após investigação diagnóstica apropriada.

Todas as crianças foram avaliadas clinicamente e efectuaram testes cutâneos por *prick*. Em 211 crianças (68.5%) foram determinados os níveis séricos de IgE total.

A população estudada foi dividida em dois grupos, de acordo com a idade: 108 crianças com <3 anos (**Grupo A**) e 200 crianças com ≥3 anos (**Grupo B**).

As crianças mantiveram-se em observação com uma regularidade mínima semestral. Todas as crianças efectuaram terapêutica preventiva com anti-alérgicos orais e anti-inflamatórios tópicos, inalados, por um período inicial de 3 meses, com reavaliação posterior e manutenção da terapêutica nas crianças com persistência de sintomas respiratórios. Em 1996, três anos após o início do estudo, foi efectuada reavaliação clínica da população estudada e repetidos os testes cutâneos nas crianças em que estes tinham sido inicialmente negativos (Quadro).

Em termos clínicos, avaliou-se a manutenção da sintomatologia em 287 crianças (93.2% da amostra estudada); 21 crianças não cumpriram com o acompanhamento programado. Considerou-se como

critério para definição de *assintomático* a ausência de sintomas nos últimos seis meses em crianças não submetidas a terapêutica preventiva. Em 120 das crianças (75%) que apresentavam testes cutâneos negativos em 1993, foi efectuada a sua repetição.

### II. Questionário

A todas as crianças da amostra estudada foi aplicado um questionário normalizado, adaptado a partir dos questionários da Organização Mundial de Saúde, da *American Thoracic Society* e da Comunidade Europeia, para detecção de patologia respiratória/alérgica, em crianças. Este questionário foi efectuada 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* 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* definido pela evidência clínica de dermatite atópica, de acordo com o grupo etário;<sup>23</sup>
- história familiar de patologia alérgica (familiares directos).

### III. Testes cutâneos

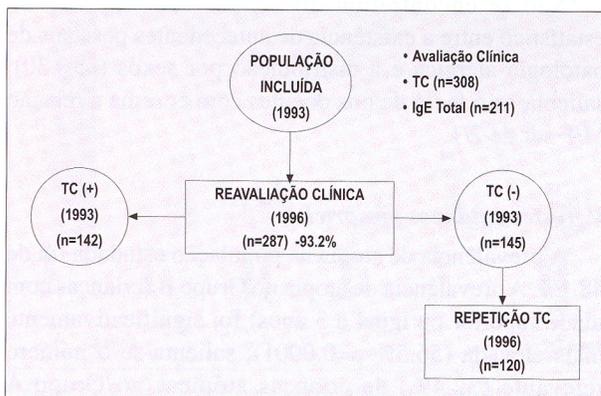
Em 1993 foram efectuados testes cutâneos por *prick* a todas as crianças da amostra estudada. Os testes cutâneos foram efectuados por uma enfermeira especializada, com supervisão médica, respeitando-se os períodos de evicção habitualmente recomendados para os medicamentos relevantes e utilizando sempre a mesma metodologia.

Os testes cutâneos 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 - Dome Hollister Stier).<sup>41</sup> Foram utilizados os seguintes extractos alergénicos:

- aeroalergenos (Merck Allergopharma - standardização biológica): Dpt, Df, mistura de pólenes de gramíneas, mistura de pólenes de árvores, fungos, cão e gato;
- alergenos alimentares (UCB Stallergenes): proteínas de leite de vaca, ovo, peixe e trigo.

Como referência positiva foi utilizado o cloridrato de histamina a 10mg/ml<sup>42</sup> 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<sup>42</sup> e considerando como *cut off* de positividade

Quadro - População incluída



7mm<sup>2</sup>. O método de leitura utilizado consistiu numa mesa digitalizadora gráfica conectada a um micro-computador com software CAD - método previamente validado pelo nosso grupo.<sup>43</sup>

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 (84 do Grupo A e 127 do Grupo B). Foi utilizado um método de radioimunoensaio em microplacas - AlaSTAT® (Amerlab/Diagnostic Products Corporation). Os resultados foram expressos em UI/ml.

#### V. Análise estatística

- **Qui-quadrado** para avaliar as frequências relativas das 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  $p < 0.05$ ; foi efectuada *coeficiente fi* quando  $p$  significativo.
- **T de Student** para amostras independentes, para avaliar a distribuição dos valores de IgE em diferentes amostras, após utilizar o teste de *Lilliefors* para verificar a normalidade da distribuição e o teste de Levene para a homogeneidade das amostras; considerou-se significativo um  $p < 0.05$ .
- Determinação de **valor predictivo positivo e negativo**:

$$VPP = \frac{VP}{VP + FP} \times 100 \quad VPN = \frac{VN}{VN + FN} \times 100$$

## RESULTADOS

### I. Distribuição etária e por sexo

Em 1993 foram observadas 308 crianças com diagnóstico clínico de asma brônquica. Apresentavam uma média de idade (DP) de 3.7 anos ( 1.7 anos), com uma idade mínima de 6 meses e uma idade máxima de 83 meses. A relação sexo masculino/feminino foi de 1.5/1.

A maioria das crianças (64.9%) tinha 3 ou mais anos (Grupo B); 35.1% tinham menos de 3 anos (Grupo A) - (figura 1). Nas crianças do Grupo A observou-se uma relação M/F de 1.9/1 e nas crianças do Grupo B uma relação M/F de 1.4/1, sem diferenças estatisticamente significativas ( $p=0.18$ ).

### II. Início da sintomatologia

Relativamente à idade de início da sintomatologia respiratória, um número elevado de crianças (43.5%),

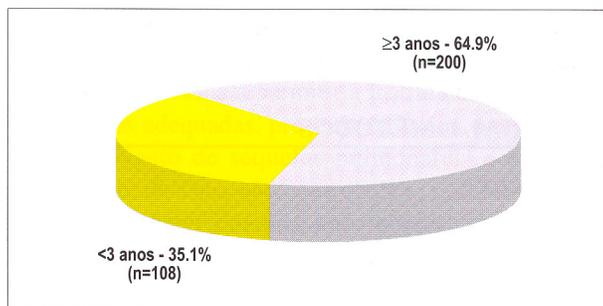


Figura 1 - Distribuição por grupos etários

iniciou os sintomas antes dos 12 meses de idade, correspondendo a uma média de 1.5 anos; 20.5% iniciaram os sintomas após os 36 meses de idade. Não se encontrou relação entre o início mais precoce da sintomatologia e a distribuição por sexos ( $p=0.28$ ).

### III. Antecedentes familiares

A maioria da população estudada (84.4%) tinha antecedentes familiares de patologia alérgica, em 51.2% dos casos em pelo menos um dos pais; salienta-se a maior percentagem de mães alérgicas relativamente aos pais alérgicos (31.9 vs 21.9%). A maioria das crianças (74.4%) apresentava antecedentes familiares de asma, em 44.1% dos casos em pelo menos um dos pais, mantendo-se a maior percentagem de mães com asma em relação aos pais asmáticos (25.8 vs 20.5%).

Não se encontrou qualquer relação entre a existência de antecedentes familiares de asma e a distribuição por sexos ( $p=0.06$ ) ou a precocidade da sintomatologia ( $p=0.31$ ).

### IV. Antecedentes pessoais

Uma percentagem significativa das crianças (59.1%) tinha antecedentes pessoais de patologia alérgica: rinite (50.3%) e eczema (15.6%). Em 6.8% dos casos coexistiam rinite e eczema. Cinco crianças, com menos de 3 anos de idade, tinham história de alergia às proteínas de leite de vaca.

Não se encontraram diferenças com significado estatístico entre a existência de antecedentes pessoais de patologia alérgica e a distribuição por sexos ( $p > 0.30$ ); salienta-se o facto de nos doentes com eczema a relação M/F ser de 2/1.

### V. Testes cutâneos por prick

A prevalência de atopia na população estudada foi de 48.1%. A prevalência de atopia no Grupo B (crianças com idade superior ou igual a 3 anos) foi significativamente mais elevada (56.5% -  $p=0.0001$ ); salienta-se o número relevante (32.4%) de crianças atópicas no Grupo A

(crianças com idade inferior a 3 anos) - (figura 2). Não se encontraram diferenças em relação à distribuição por sexos ( $p=0.62$ ).

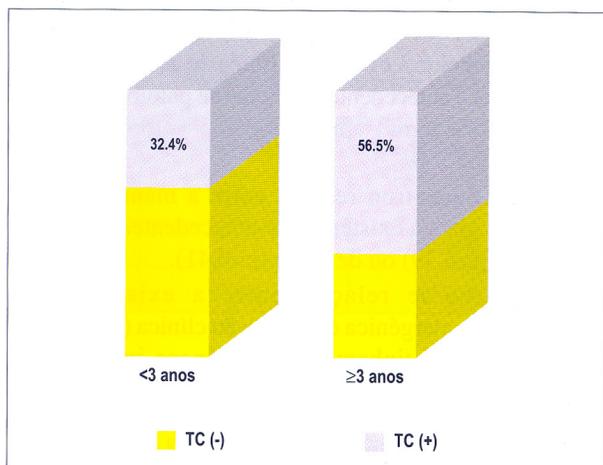


Figura 2 - Prevalência de atopia

Das 308 crianças que efectuaram testes cutâneos em 1993, 148 estavam sensibilizadas, na sua quase totalidade (>90%) aos ácaros do pó doméstico, sem diferenças em ambos os grupos etários. Os outros alérgenos encontrados foram os pólenes de gramíneas e de árvores, as faneras animais e os fungos predominantemente nas crianças do Grupo B (respectivamente 13.3%, 6.2% e 2.7%) e os alérgenos alimentares, nomeadamente as proteínas do leite de vaca nas crianças do Grupo A (14.3%), conforme documentado na figura 3. A maioria destas crianças estava monossensibilizada (82.4%), na quase totalidade aos ácaros do pó doméstico (96.8%), sem diferenças nos dois grupos etários ( $p>0.30$ ); 2 crianças do Grupo B estavam

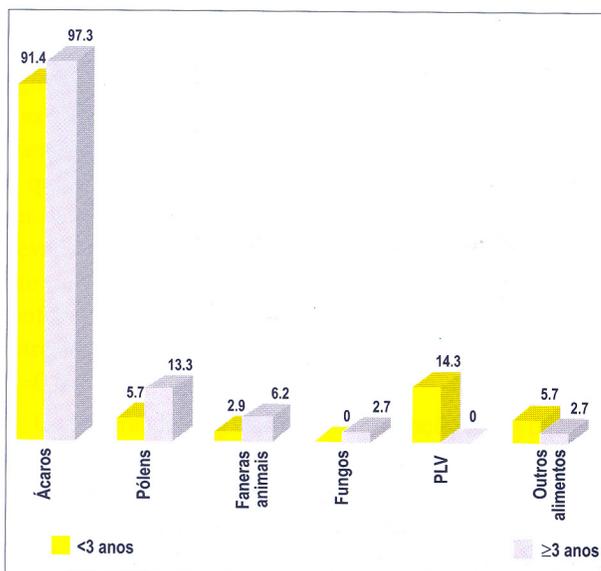


Figura 3 - Sensibilização alérgica / Distribuição por grupos etários (%)

monossensibilizadas a pólenes de gramíneas e 2 crianças do Grupo A às proteínas de leite de vaca. A distribuição das sensibilizações alérgicas por sexos não revelou diferenças ( $p>0.20$ ), quer para aeroalérgenos, quer para alérgenos alimentares.

Encontrou-se relação entre o início mais tardio da sintomatologia respiratória ( $\geq 3$  anos) e a presença de sensibilização alérgica ( $p=0.0003$ ). A maioria das crianças (68.3%) com início tardio dos sintomas eram atópicas; salienta-se no entanto que 42.9% das crianças com início mais precoce, antes dos 3 anos, estavam sensibilizadas.

De igual modo, a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas relacionou-se com a sensibilização alérgica ( $p<0.0001$ ); 62.6% das crianças com rinite e/ou eczema apresentavam testes cutâneos positivos, relativamente a 27% das crianças com asma, sem outra patologia alérgica (figura 4).

A presença de sensibilização alérgica não mostrou qualquer relação com a existência de antecedentes familiares de alergia ( $p=0.75$ ) ou de asma ( $p=0.99$ ).

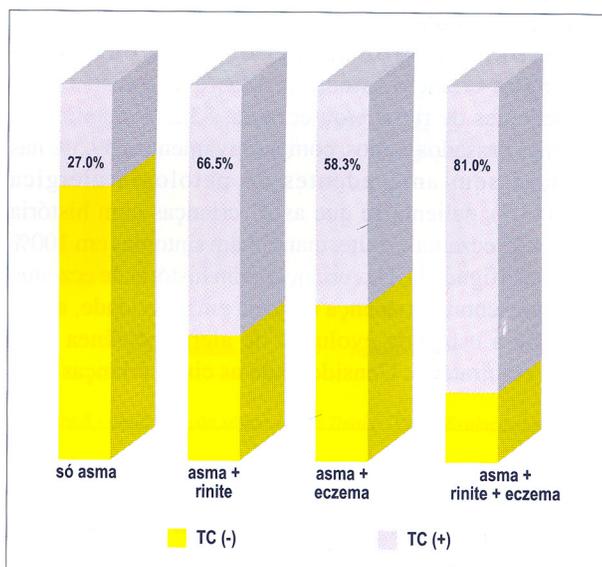


Figura 4 - Antecedentes pessoais de doenças alérgicas / Testes cutâneos por "prick"

## VI. IgE total

Das crianças observadas em 1993, 211 (68.5%) efectuaram determinação sérica de IgE total. O valor médio de IgE total na população estudada foi de 287.4UI/ml, sendo o valor mínimo de 2UI/ml e o valor máximo de 2350UI/ml. Não se encontraram diferenças estatisticamente significativas em relação à distribuição por sexos ( $p=0.56$ ). A média de idade ( $\pm DP$ ) das crianças que efectuaram determinação de IgE total foi 3.5 anos ( $\pm 1.7$  anos).

Para as crianças do Grupo A, o valor médio de IgE total foi de 176.4UI/ml, enquanto que para o Grupo B foi de 360.8UI/ml ( $p=0.03$ ).

Nas crianças com testes cutâneos positivos, o valor médio de IgE total foi de 445.0UI/ml, enquanto que nas crianças não atópicas foi de 139.9UI/ml ( $p<0.0001$ ); salienta-se que a média de idade das crianças atópicas era superior à das não atópicas.

### VII. Evolução clínica

Três anos depois, em 1996, efectuou-se reavaliação clínica em 287 (93.2%) das crianças inicialmente estudadas: 104 (96.3%) do Grupo A e 183 (91.5%) do Grupo B. Em ambos os grupos etários, a maioria das crianças mantinha-se sintomática: 56.7% no Grupo A e 71% no Grupo B; apresentando esta diferença significado estatístico ( $p=0.014$ ). Não se encontrou relação entre a evolução clínica e a distribuição por sexos ( $p=0.78$ ).

Em relação à idade de início da sintomatologia respiratória, constatou-se que mantinham sintomas 85.7% das crianças com início mais tardio das queixas ( $\geq 3$  anos), relativamente a 60.6% das crianças com início antes dos 3 anos de vida ( $p=0.0009$ ).

De igual modo, encontrou-se relação entre a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas e a evolução clínica das crianças estudadas. Nas que apresentavam antecedentes de rinite e/ou eczema, 83.2 % mantinham sintomas passados 3 anos, comparativamente a 39.5% nas crianças sem antecedentes de patologia alérgica ( $p<0.0001$ ); salienta-se que as 21 crianças com história anterior de eczema e rinite, mantinham sintomas em 100% dos casos (figura 5). Das crianças com história de eczema, 34% apresentavam doença cutânea em actividade, o que confirma a esperada evolução de alergia cutânea para alergia respiratória. Considerando as cinco crianças com

história de alergia às proteínas de leite de vaca, três mantinham sintomatologia respiratória, com tolerância a produtos lácteos (todas sensibilizadas concomitantemente aos ácaros do pó doméstico) e duas encontravam-se assintomáticas (monossensibilizadas às proteínas de leite de vaca).

Relativamente à evolução clínica de asma brônquica, a existência de antecedentes pessoais de patologia alérgica (rinite e/ou eczema) apresentou um valor predictivo positivo de 83.2 %.

Não se encontrou relação entre a manutenção da sintomatologia e a existência de antecedentes familiares de alergia ( $p>0.49$ ) ou de asma ( $p>0.41$ ).

Encontrou-se relação entre a existência de sensibilização alérgica e a evolução clínica ( $p<0.0001$ ). As crianças que tinham testes cutâneos inicialmente positivos (1993), permaneciam na quase totalidade ( $>96\%$ ) sintomáticas na reavaliação efectuada 3 anos mais tarde; pelo contrário, nas crianças inicialmente não sensibilizadas, menos de 40% permaneciam sintomáticas - resultados sobreponíveis em ambos os grupos etários (tabela 1 e figura 6).

Tabela 1 - Testes cutâneos por *prick* / Evolução clínica

		n	Sintomáticas (%)	Assintomáticas (%)	p	FI
Global	TC +	142	96.5	3.5	<0.0001	0.41
	TC -	145	35.9	64.1		
Grupo A	TC +	34	97.1	2.9	<0.0001	0.32
	TC -	70	37.1	62.9		
Grupo B	TC +	108	96.3	3.7	<0.0001	0.45
	TC -	75	34.7	65.3		

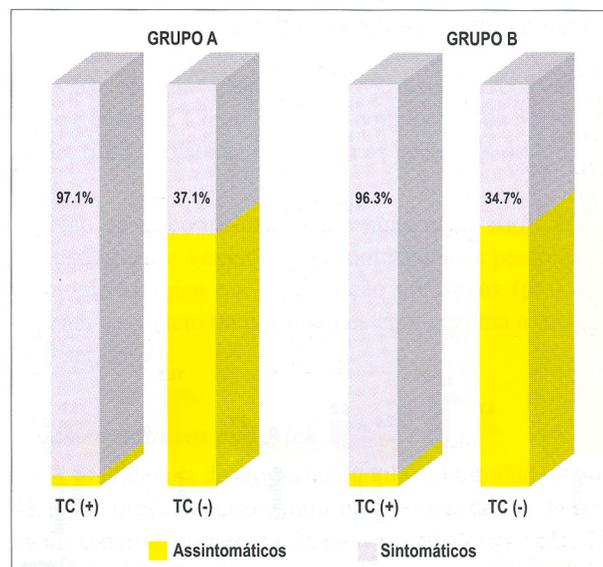
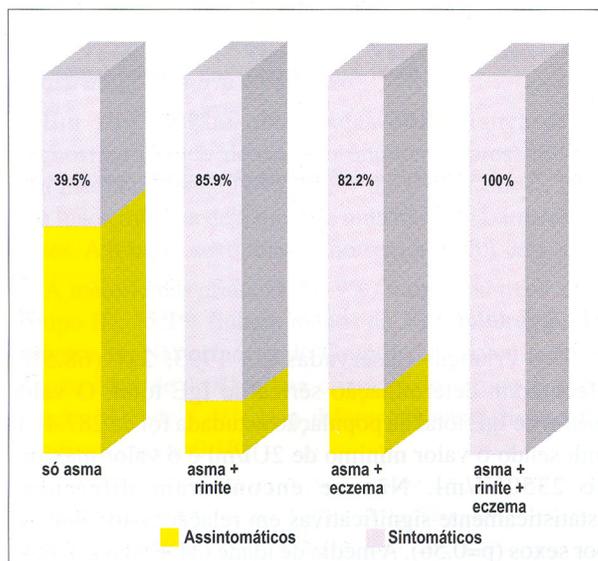


Figura 5 - Antecedentes pessoais de doenças alérgicas / Evolução clínica

Figura 6 - Testes cutâneos por "prick" / Evolução clínica

Relativamente à evolução clínica da asma brônquica, os testes cutâneos por *prick* apresentaram um valor predictivo positivo de 96.5% e negativo de 64.1% para a totalidade das crianças estudadas, sobreponível aos valores encontrados nos dois grupos etários (tabela 2).

Tabela 2 - Valor predictivo dos testes cutâneos

	Valor predictivo positivo	Valor predictivo negativo
Global	96.5%	64.1%
Grupo A	97.1	62.9%
Grupo B	96.3	63.5%

Avaliou-se em separado a importância dos antecedentes pessoais de patologia alérgica na evolução clínica das crianças sensibilizadas e não sensibilizadas, constatando-se que mesmo nas crianças com testes cutâneos negativos se encontrou relação entre a existência de antecedentes pessoais de patologia alérgica e a evolução clínica. Nas 145 crianças com testes cutâneos negativos reavaliadas em 1996, as que apresentavam história anterior de rinite e/ou eczema mantinham sintomas em 55% dos casos, comparativamente a 22.4% nas crianças sem antecedentes de patologia alérgica ( $p < 0.0001$ ).

Relativamente ao doseamento sérico de IgE total, verificou-se que as crianças que permaneceram sintomáticas apresentavam um valor médio de IgE total significativamente mais elevado (377.5UI/ml- $p < 0.0001$ ), relativamente às crianças que se apresentavam assintomáticas há pelo menos seis meses (102.8UI/ml). A média de idade das crianças que mantinham sintomas foi ligeiramente superior ( $p = 0.045$ ).

Como se constatou, o valor médio de IgE total diferiu significativamente entre as crianças sensibilizadas e não sensibilizadas. Analisando a evolução clínica das crianças inicialmente não sensibilizadas (1993), verificou-se que as que mantinham sintomatologia (1996) apresentavam um valor médio de IgE total significativamente mais elevado (211.8UI/ml- $p = 0.018$ ) comparativamente às que se apresentavam assintomáticas (77.8UI/ml), conforme documentado na figura 7. A média de idade entre estes dois grupos de crianças foi sobreponível ( $p = 0.87$ ).

Considerando intervalos de concentração sérica de IgE total, relacionando-os com a evolução clínica, verificou-se que nas crianças com concentrações de IgE total  $\geq 50$ UI/ml a probabilidade da clínica persistir foi superior a 72%, contra valores inferiores a 34% nas crianças com concentrações de IgE total  $< 50$ UI/ml (figura 8).

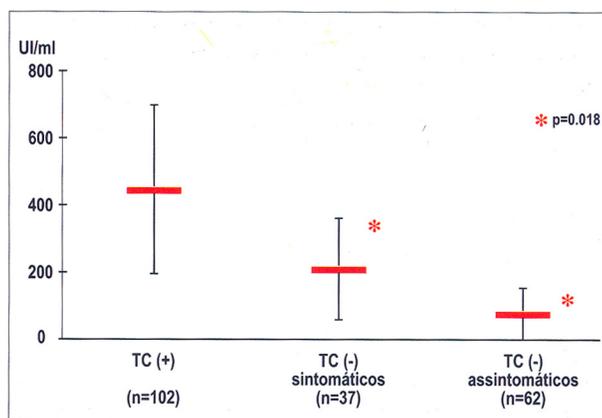


Figura 7 - IgE Total / Evolução clínica nas crianças com testes cutâneos negativos

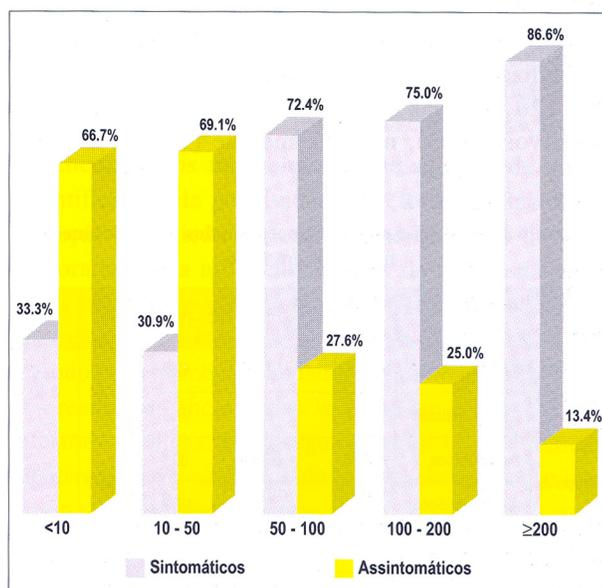


Figura 8 - Concentração sérica de IgE Total (UI/ml) / Evolução clínica

### VIII. Repetição dos testes cutâneos negativos

Em 1996 foi efectuada repetição dos testes cutâneos em 120 (75%) das crianças com testes cutâneos negativos em 1993: 50% (n=60) destas crianças pertenciam ao Grupo A e 50% (n=60) ao Grupo B.

Desenvolveram sensibilização alérgica 28 (23.3%) das crianças reavaliadas. Os ácaros do pó doméstico foram os alérgenos predominantes (82.1%). As outras sensibilizações alérgicas foram os pólenes de gramíneas e de árvores (39.3%) e as faneras animais (3.6%).

Das crianças sensibilizadas 23 estavam monossensibilizadas, na sua grande maioria aos ácaros do pó doméstico (78.3%); quatro estavam monossensibilizadas a pólenes de gramíneas e de árvores e uma ao gato. As cinco crianças polissensibilizadas estavam na sua totalidade sensibilizadas aos ácaros do pó doméstico.

A distribuição de sensibilizações alérgicas foi homogênea para os dois grupos etários (A e B) e entre sexos.

Encontrou-se relação entre o desenvolvimento de sensibilização alérgica (1996) e a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas: 64.3% das crianças que desenvolveram sensibilização tinham história anterior de rinite e/ou eczema, comparativamente a 35.7% sem antecedentes de patologia alérgica (p=0.004).

As crianças que desenvolveram sensibilização alérgica apresentavam um valor médio de IgE total significativamente mais elevado (191.2UI/ml-p=0.018), comparativamente às crianças que mantiveram os testes cutâneos negativos (84.8UI/ml); estas crianças apresentavam uma média de idade semelhante entre si (p=0.59).

Encontrou-se relação entre o aparecimento de sensibilização alérgica e a evolução clínica (p<0.0001). Das 120 crianças com testes cutâneos inicialmente negativos (1993), mais de metade (57.8%) das que

mantinham sintomatologia desenvolveram sensibilização (1996); as que estavam assintomáticas há pelo menos seis meses permaneceram na sua quase totalidade (>97%) com testes cutâneos negativos; os resultados foram semelhantes em ambos os grupos etários (tabela 3 e figura 9).

Não se encontrou relação entre o aparecimento de sensibilização alérgica e a distribuição por sexos (p=0.36), a idade de início da sintomatologia respiratória (p=0.74) ou os antecedentes familiares de alergia (p=0.76) e de asma (p=0.70).

## DISCUSSÃO

Neste estudo prospectivo com a duração de três anos, versando a evolução das queixas de sibilância recorrente/ asma brônquica nos seis primeiros anos de vida, foram identificados como factores de mau prognóstico, relacionados com a persistência de sintomatologia respiratória, a existência de antecedentes pessoais de doenças alérgicas (rinite e/ou eczema), o início dos sintomas na segunda infância, a comprovação de sensibilização alérgica, particularmente aos ácaros do pó doméstico e os níveis elevados de IgE total. A distribuição por sexo e a história familiar de alergia ou de asma não foram identificadas como factores de risco para a manutenção dos sintomas.

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.<sup>13,15,23,26,44</sup> 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 referenciadas a uma consulta de especialidade, com uma clínica e gravidade semelhantes, referindo múltiplos episódios anteriores de dificuldade respiratória, com resposta, pelo menos parcial à terapêutica broncodilatadora. A selecção da amostra numa consulta de especialidade, se bem que possa estar associada a alguns factores de enviesamento, será uma condicionante de homogeneidade relativamente à gravidade.

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

Tabela 3 - Evolução clínica / Repetição dos testes cutâneos negativos em 1996

		n	TC + (%)	TC - (%)	p	FI
Global	Sintomáticos	45	57.8	42.2	<0.0001	0.40
	Assintomáticos	75	2.7	97.3		
Grupo A	Sintomáticos	23	60.9	39.1	<0.0001	0.43
	Assintomáticos	37	2.7	97.3		
Grupo B	Sintomáticos	22	54.5	45.5	<0.0001	0.37
	Assintomáticos	38	2.6	97.4		

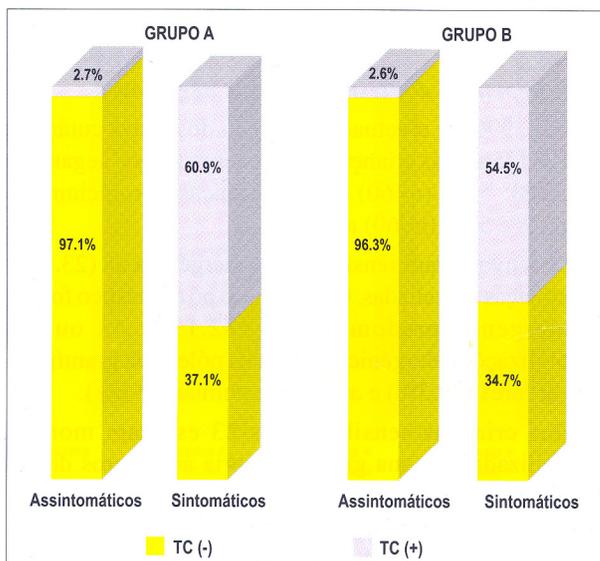


Figura 9 - Evolução clínica / Repetição dos testes cutâneos negativos em 1996

recentes,<sup>13,15,16</sup> 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 3 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 um efeito protector relativamente ao desenvolvimento de atopia.<sup>45,46,47,48</sup> Estudos comparando populações da Europa Ocidental com populações da Europa de Leste, parecem apoiar estes dados,<sup>49,50</sup> embora outros factores ligados ao estilo de vida de cada sociedade, possam estar também implicados. Nos indivíduos que mantêm sintomas na adolescência e na idade adulta, a sua precocidade de início, relaciona-se no entanto com maior gravidade da doença.<sup>8,44,51</sup>

A prevalência de asma e de atopia é significativamente superior nos indivíduos do sexo masculino (risco relativo aproximado de 2), 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.<sup>19,52</sup>

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. 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. 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 este um factor intimamente relacionado com a persistência das queixas brônquicas. A associação de sintomas das vias aéreas superiores e cutâneos, observada em 21 crianças, relacionou-se na sua totalidade com a persistência das queixas. Resultados contraditórios têm sido encontrados por diferentes autores;<sup>13,15,21,22,23,24,53</sup> em alguns estudos tem sido identificado o diagnóstico prévio de eczema como factor de mau prognóstico embora associado à existência de

sensibilização a alimentos, o que não se verificou no nosso estudo.

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 alérgenos do interior dos edifícios, sensibilização e asma. A exposição e sensibilização a aeroalérgenos 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, como foi demonstrado por Warner,<sup>54</sup> precedendo de modo significativo o início das queixas.

Os nossos resultados não permitiram confirmar a totalidade deste pressuposto, pois em 9% 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, embora se tenha utilizado critérios de positividade dos testes cutâneos por *prick* superiores aos recomendados para este grupo etário.<sup>14,23,26,38,39</sup> Ao termos usado um método correctamente validado, exclui-se a possibilidade dos resultados encontrados se poderem relacionar com questões técnicas. Os alérgenos mais frequentemente positivos foram os ácaros do pó doméstico, mesmo no grupo etário de idade inferior, tendo-se encontrado outras sensibilizações, nomeadamente às proteínas de leite de vaca, mas quase sempre associadas com testes cutâneos positivos para os ácaros. Estes resultados estão em desacordo com alguns estudos que mostraram não haver associação entre asma e sensibilização a aeroalérgenos nos primeiros anos de vida e que salientam a importância dos alérgenos alimentares.<sup>37,55</sup>

A elevada agressividade dos ácaros do pó doméstico como agentes sensibilizantes tem sido realçada por vários autores. Sporik et al<sup>56</sup> 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,<sup>24</sup> em estudo longitudinal mais recente, referiram ainda que na maioria dos novos casos de doença, a sensibilização alérgica antecedeu a clínica. O risco de sensibilização relaciona-se com a exposição a níveis superiores a 2 microgramas de antigénio de Der pl por grama de pó,<sup>56,57</sup> valor que deverá ser considerado como referência na instituição de

medidas de prevenção primária, embora estes valores sejam actualmente discutidos.<sup>58</sup>

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), sugere que a sensibilização a aeroalergenos é um factor que favorece a manutenção da sintomatologia, embora muitas agudizações possam ser desencadeadas por infecções virais, tal como é defendido por Silverman et al.<sup>14</sup> A sibilância recorrente nos primeiros anos de vida teria um melhor prognóstico se não associada a sensibilização alérgica.<sup>13,14,15,26</sup>

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. Poucos estudos têm considerado a prevenção primária de sensibilização a ácaros em crianças de elevado risco atópico, embora tenham revelado resultados promissores.<sup>59,60,61,62</sup>

O baixo valor predictivo negativo encontrado poderá estar relacionado com a existência nesta população de um grupo de asmáticos em que a sensibilização alérgica se fez mais tardiamente, bem como com alguns casos de asma brônquica não atópica. Como proposto por Burrows et al<sup>63</sup> o diagnóstico de asma estaria geralmente associado a reacções IgE mediadas, confirmada pela análise dos resultados dos testes cutâneos por *prick*. Burrows estudou uma população (n=2657) com idades compreendidas entre os 6 anos e a idade adulta; os nossos resultados parecem confirmar a mesma tendência mesmo em idades mais precoces, isto é, abaixo dos 6 anos.

Estes dados sugerem que a idade não deverá ser um factor limitante à execução de testes cutâneos por *prick* na criança, devendo pelo contrário ser considerados como rotina na investigação de atopia neste grupo etário, tendo em conta o referido anteriormente quanto aos critérios de positividade. A demonstração de sensibilização deverá ser mais um elemento a favor do diagnóstico de asma.<sup>23,26</sup>

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. De fácil execução, pouco invasivos, de elevada segurança e de baixo custo, são no entanto influenciados por uma série de variáveis que determinam o resultado final do exame, tendo implicações óbvias na conduta perante o doente alérgico.<sup>64,65</sup>

Os níveis de IgE no cordão umbilical foram propostos e utilizados como factor predictivo da ocorrência de doença alérgica, revelando-se no entanto um método pouco sensível apesar de muito específico, não permitindo também prever o tipo de doença alérgica.<sup>58</sup>

Burrows,<sup>63</sup> estudando uma população de adultos, demonstrou 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 do estatuto atópico (quantificado pelo resultado dos testes cutâneos). Posteriormente, o mesmo autor obteve resultados semelhantes em idades pediátricas.<sup>25</sup> O nosso grupo, demonstrou a mesma tendência numa população de indivíduos de raça negra, onde se encontraram prevalências significativas de asma brônquica associadas a muito baixas prevalências de atopia.<sup>66</sup>

No nosso estudo, tal como havia sido referido por Martinez et al,<sup>15</sup> 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  $\geq 50$  UI/ml 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.<sup>67</sup>

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.<sup>68</sup> Segundo Kjellmann,<sup>20</sup> 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;<sup>19,69</sup> uma forma particular, assimétrica, de partilha de alelos provenientes dos pais, explicará este dado epidemiológico. Estima-se no entanto que cerca de 25% das crianças alérgicas não têm antecedentes familiares.<sup>68</sup>

No nosso estudo, apenas cerca de 16% e 26% das crianças não referiam, respectivamente, antecedentes familiares de alergia e de asma, sendo a mãe mais frequentemente alérgica e com história de asma brônquica. No entanto, a existência de antecedentes familiares de alergia não influenciou a probabilidade de aparecimento de novas sensibilizações durante o período de seguimento, bem como a evolução clínica.

Em Portugal não existem muitos dados disponíveis sobre os factores relacionados com a evolução clínica das crianças asmáticas. Lopes dos Santos et al,<sup>70</sup> estudando uma população pediátrica da área do grande Porto, verificaram que a maioria das crianças com início mais precoce da sintomatologia melhorava antes da idade escolar, enquanto que os sintomas de início mais tardio eram mais persistentes. Também a existência de sensibilização a aeroalergenos se relacionava com a manutenção dos sintomas.

A asma brônquica e outras doenças alérgicas, resultarão da interacção 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 (três a seis meses) fornecerá importantes informações adicionais. A reavaliação clínica após interrupção da medicação permitirá um estadiamento conclusivo da doença.

Os resultados deste trabalho, permitiram uma melhor caracterização desta população, possibilitando a identificação de dois grupos de crianças sibilantes (sibilância transitória limitada aos primeiros anos de vida e sibilância persistente), com evolução clínica distinta, relacionada com a existência e influência de diferentes factores de risco, com implicações na prática clínica.

*Agradecemos às crianças que têm vindo a participar neste estudo e aos seus pais, sem o empenhamento dos quais não teria sido possível a concretização do mesmo.*

## BIBLIOGRAFIA

1. **Global Strategy for Asthma Management and Prevention.** NHLBI/WHO Workshop Report. *National Institutes of Health, Publication Number 95-3659*;1995:1-176.
2. **Morgan WJ, Martinez FD.** Risk factors for developing wheezing and asthma in children. *Pediatr Clin North Am.* 1992;39(6):1185-203.
3. **Walker CL, Greenberger PA, Patterson R.** Potentially fatal asthma. *Ann Allergy.* 1990;64:487-93.
4. **Lanier B.** Who is dying of asthma and why? *J Pediatr.* 1989;115(5):838-40.
5. **Clifford RD, Radford M, Howell JB, Holgate ST.** Prevalence of respiratory symptoms among 7 and 11 year old schoolchildren and association with asthma. *Arch Dis Child.* 1989;64:1118-25.
6. **Anderson HR, Butland BR, Strachan DP.** Trends in prevalence and severity of childhood asthma. *Br Med J.* 1994;308:1600-4.
7. **Asher MI, Keil U, Anderson HR et al.** Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J.* 1995;8:483-91.
8. **Kokkonen J, Linna O.** The state of childhood asthma in young adulthood. *Eur Respir J.* 1993;6:657-61.
9. **Burrows B, Knudson R, Lebowitz M.** The relationship of childhood respiratory illness to adult obstructive airway diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1977;115:751-5.
10. **Kelly WJ, Hudson I, Raven J, Phelan PD, Pain MC, Olinsky A.** Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138:26-30.
11. **Gerritsen J, Koïter GH, Postma DS, Schouten JP, Knol K.** Prognosis of asthma from childhood to adulthood. *Am Rev Respir Dis.* 1989;140:1325-30.
12. **Martin AJ, Landau LI, Phelan PD.** Asthma from childhood at age 21: the patient and his (or her) disease. *Br Med J.* 1982;284:380-2.
13. **Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ.** The natural history of asthma in childhood: a birth cohort study. *Arch Dis Child.* 1991;66:1050-3.
14. **Wilson NM, Phagoo SB, Silverman M.** Atopy, bronchial responsiveness, and symptoms in wheezy 3 year olds. *Arch Dis Child.* 1992;67:491-5.
15. **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.
16. **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.
17. **Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ et al.** Peak flow variability, methacoline responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax.* 1997;52:946-52.
18. **Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ.** The Tucson children's respiratory study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1989;129:1232-46.
19. **Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, Herbison GP, Silva PA.** Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyperresponsiveness, and asthma. *Arch Dis Child.* 1996;75:392-8.
20. **Kjellman N-IM.** Atopic disease in seven-year-old children. *Acta Paediatr Scand.* 1977;66:465-71.
21. **Åberg N, Engström I.** Natural history of allergic diseases in children. *Acta Paediatr Scand.* 1990;79:206-11.
22. **Musgrove K, Morgan J.** Infantile eczema. A long-term follow-up study. *Br J Dermatol.* 1976;95:365-72.
23. **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.
24. **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.
25. **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.
26. **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.
27. **Sherrill DL, Martinez FD, Lebowitz MD et al.** Longitudinal effects of passive smoking on pulmonary function in New Zealand children. *Am Rev Respir Dis.* 1992;145:1136-41.

28. **McConnochie KM, Roghman KJ.** Wheezing at 8 and 13 years: changing importance of bronchiolitis and passive smoking. *Pediatr Pulmonol.* 1989;6:138-46.
29. **Murray AB, Morrison BJ.** The decrease in severity of asthma in children of parents who smoke since the parents have been exposing them to less cigarette smoke. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;91:102-10.
30. **Evans D, Levison MJ, Feldman CH et al.** The impact of passive smoking on emergency room visits of urban children with asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1987;135:567-72.
31. **Chilmonczyk BA, Salmun LM, Megathlin KN et al.** Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med.* 1993;328:1665-9.
32. **Murray AB, Morrison BJ.** The effect of cigarette smoke from the mother on bronchial responsiveness and severity of symptoms in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1986;77:575-81.
33. **Murray AB, Morrison BJ.** Passive smoking by asthmatics: its greater effect on boys than on girls and on older than on younger children. *Pediatrics.* 1989;84:451-9.
34. **Berstein IL.** The proceedings of the task force on guidelines for standardising old and new technologies used for the diagnosis and treatment of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol.* 1988;82:487-526.
35. **Dreborg S, Backman A, Basomba A et al.** Skin tests used in type I allergy skin testing. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 1989;44(10):1-46.
36. **Chippis BE, Talamo RC, Mellitis ED, Valentine MD.** Immediate (IgE-mediated) skin testing in the diagnosis of allergic disease. *Ann Allergy.* 1978;41:211-5.
37. **Van Asperen PP, Kemp AS, Melis CM.** A prospective study of the clinical manifestations of atopic disease in infancy. *Acta Paediatr Scand.* 1984;73:80-5.
38. **Menardo JL, Bousquet J, Rodiere M, Astruc J, Michel FB.** Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:646-1.
39. **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.
40. **Reisman JJ, Canny GJ, Levison H.** Wheezing in Infants and Young Children. In: **Tinkelman DG, Naspitz CK, eds.** Childhood Asthma. *Pathophysiology and Treatment.* 1993;9:255-82.
41. **Morrow-Brown H.** Standardisation de la méthode du *Prick* à l'aide d'une aiguille de précision. *Rev Franç Allerg.* 1980;20:185-7.
42. **Dreborg S, Basomba A, Belin L et al.** Biological equilibration of allergen preparations: methodological aspects and reproducibility. *Clin Allergy.* 1987;17(6):537-50.
43. **Abreu Nogueira JM, Morais de Almeida M, Rosado Pinto JE.** Skin prick tests (SPT)- Assessment of wheal areas by digital processing technics. *Schweiz Med Wsch.* 1991;121:11.
44. **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.
45. **Martinez FD.** Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? *Thorax.* 1994;49:1189-91.
46. **von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH.** Skin test reactivity and number of siblings. *Br Med J.* 1994;308:692-5.
47. **Landau LI.** Respiratory infections and wheezing in children. *Curr Opin Pediatr.* 1996;8:3-5.
48. **Holt PG, Sly SD, Björkstén B.** Atopic versus infectious diseases in childhood: a question of balance? *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8:53-8.
49. **von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH.** Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:358-64.
50. **Bråbäck L, Breborowicz A, Julge K et al.** Risk factors for respiratory symptoms and atopic sensitization in the Baltic area. *Arch Dis Child.* 1995; 72: 487-93.
51. **Roorda RJ, Gerritsen J, Van Aalderen WM et al.** Risk factors for the persistence of respiratory symptoms in childhood asthma. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 148: 1490-5.
52. **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.
53. **Salob SP, Laverty A, Atherton DJ.** Bronchial hyperresponsiveness in children with atopic dermatitis. *Pediatrics.* 1993; 91:13-6.
54. **Warner JA, Jones AC, Miles EA, Colwell BM, Warner JO.** Maternofetal interaction and allergy. *Allergy.* 1996;51:447-51.
55. **Zeiger RS.** Atopy in infancy and early childhood: Natural history and role of skin testing. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;75:633-9.
56. **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.
57. **Kuehr J, Frischer T, Meinert R et al.** Mite allergen exposure is a risk for the incidence of specific sensitization. *J Allergy Clin Immunol.* 1994;94:44-52.
58. **Warner JA.** Allergen exposure and infant immune responses during gestation and the first year of life. Proceedings of the 21st Collegium Internationale Allergologicum. *Salzburg;* 1996:6-11.
59. **Hide DW, Matthews S, Tariq S, Arshad SH.** Allergen avoidance in infancy and allergy at 4 years of age. *Allergy.* 1996;51:89-93.
60. **Wickman M.** Prevention and nonpharmacologic treatment of mite allergy. *Allergy.* 1997;52:369-73.
61. **Hide DW.** Strategies for the prevention of atopic asthma. *Pediatr Allergy Immunol.* 1996;7(9):117-22.
62. **Arshad SH, Matthews S, Gant C, Hide DW.** Effect of allergen avoidance on development of disorders in infancy. *Lancet.* 1992;339:1493-7.
63. **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.
64. **Dreborg S, Frew A.** Allergen Standardization and skin tests. Position Paper Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 1993;14:48-82.
65. **Poulsen LK, Liisberg C, Bindslev-Jensen C, Malling HJ.** Precise area determination of skin prick tests: validation of a scanning device and software for a personal computer. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:61-8.
66. **Leiria Pinto P, Morais de Almeida M, Abreu Nogueira J, Rosado Pinto JE.** Predictive value of total IgE in a non caucasian population - Cape Verde (Africa). Proceedings of the Joint Meeting European Society of Pediatric Allergy and Clinical Immunology and European Respiratory Society Paediatric Assembly. *Odense;*1996:22.

67. **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.
68. **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.
69. **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.

70. **Lopes dos Santos JM.** Aspectos epidemiológicos da asma pediátrica numa comunidade Portuguesa - Algumas reflexões. In: **Rosado Pinto J, ed.** A criança asmática. *Lisboa;*1993:25-37.

**Contacto:** Mário Morais de Almeida,  
Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia,  
Rua Jacinta Marto, 1150 Lisboa, Telefone: 1 3126653 / Telefax: 1 3126654.