

Órgão da Sociedade Portuguesa de Pediatria

Vol. 42, n.º 5
Setembro / Outubro 2011
Suplemento II

ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

Revista de Medicina da Criança e do Adolescente

ISAAC *(International Study of Asthma and Allergies in Childhood)* **20 Anos em Portugal**

Editor

José Rosado Pinto

ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

Vol 42 Nº 5 Setembro – Outubro 2011

Suplemento II

(Orgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Pediatria)

www.spp.pt

app@spp.pt

Fundador

Carlos Salazar de Sousa

CONSELHO EDITORIAL

Director

João M. Videira Amaral - Lisboa

Editores Associados

Guiomar Oliveira - Coimbra

Jorge Amil Dias - Porto

Luís Pereira-da-Silva - Lisboa

Coordenador de Edição

António Gomes - Almada

Secretariado

Maria Júlia Brito - SPP

Conselho Científico

Aguinaldo Cabral

Almerinda Pereira

Ana Cadete

Ana Isabel Lopes

Ana Medeira

Ana Xavier

Alberto Caldas Afonso

Deolinda Barata

Filomena Pereira

Guiomar Oliveira

João Gomes-Pedro

José Frias Bulhosa

Laura Marques

Leonor Sassetti

Libério Ribeiro

Lurdes Lisboa

Manuel Salgado

Mário Marcelo da Fonseca

Maria Ana Sampaio Nunes

Miguel Coutinho

Miguel Felix

Olavo Gonçalves

Óscar Tellechea

Paolo Casella

Paula Fonseca

(Sociedade Portuguesa de D. Metabólicas)

(Secção de Neonatologia)

(Secção de Reabilitação Pediátrica da SPMFR)

(Secção de Gastrenterologia e Nutrição)

(Sociedade Portuguesa de Genética Humana)

(Grupo Port. de Oftalmologia Ped. e Estrabismo)

(Secção de Nefrologia)

(Pediatria Social)

(Secção de Hematologia e Oncologia)

(Secção de Neurodesenvolvimento)

(Secção de Educação Médica)

(Ordem dos Médicos Dentistas)

(Sociedade de Infecçologia)

(Secção de Pediatria Ambulatória)

(Secção de Imuno-Alergologia)

(Secção de Cuidados Intensivos)

(Secção de Reumatologia)

(Secção de Endocrinologia)

(Sociedade de Cardiologia Pediátrica)

(Subcomissão de ORL Pediátrica da SPORL)

(Secção de Pneumologia)

(Sociedade Portuguesa de Neuropediatria)

(Sociedade Port. de Dermatologia e Venereologia)

(Sociedade Portuguesa de Cirurgia Pediátrica)

(Secção de Medicina do Adolescente)

Editores Correspondentes (Países de Língua Oficial Portuguesa)

Luís Bernardino - Angola

Paula Vaz - Moçambique

Renato Procianny - Brasil

Directores ex-officio

(Revista Portuguesa de Pediatria e Puericultura, Revista Portuguesa de Pediatria e Acta Pediátrica Portuguesa)

Carlos Salazar de Sousa

Mário Cordeiro

Maria de Lourdes Levy

Jaime Salazar de Sousa

António Marques Valido

João Gomes-Pedro

Presidente da Sociedade Portuguesa de Pediatria

António Guerra

Missão da APP: A APP, sucessora da Revista Portuguesa de Pediatria, é uma revista científica funcionando na modalidade de revisão prévia dos textos submetidos ao corpo editorial por colegas peritos em anonimato mútuo (*peer review*). É dirigida essencialmente a pediatras (vertentes médico-cirúrgica) e a médicos em formação pós-graduada para obtenção das respectivas especialidades no pressuposto de que os conteúdos interessam a outros médicos e profissionais interessados na saúde da criança e adolescente inseridos no respectivo meio familiar e social. A APP pretende abarcar um vasto leque de questões sobre investigação, educação médica, pediatria social, prática clínica, temas controversos, debate de opiniões, normas de actuação, actualização de temas, etc. São adoptadas diversas modalidades de divulgação: editoriais, espaços de discussão, artigos originais, artigos sobre avanços em pediatria, resumos de estudos divulgados em eventos científicos, notícias sobre eventos científicos e organismos estatais e não estatais devotados à criança e adolescente.

A revista científica Acta Pediátrica Portuguesa (APP) (ISSN 0873-9781) é propriedade da Sociedade Portuguesa de Pediatria, com responsabilidade administrativa da respectiva Direcção. A publicação é bimestral com todos os direitos reservados. A coordenação dos conteúdos científicos é da responsabilidade do corpo editorial da APP (Director e Director Adjunto, Editores Associados, Coordenador de Edição e Conselho Editorial). A responsabilidade dos textos científicos publicados pertence aos respectivos autores, não reflectindo necessariamente a política da SPP.

Administração: Sociedade Portuguesa de Pediatria – Rua Amílcar Cabral, 15, r/c I – 1750-018 Lisboa – Telef.: 217 574 680 – Fax: 217 577 617 • **Secretariado e Publicidade:** Júlia Brito – Rua Amílcar Cabral, 15, r/c I – 1750-018 Lisboa – Telef.: 217 574 680 – Fax: 217 577 617 • **Redacção:** Sociedade Portuguesa de Pediatria – Rua Amílcar Cabral, 15, r/c I – 1750-018 Lisboa – Telef.: 217 574 680 – Fax: 217 577 617 • **Condições de Assinatura:** 1 Ano, Continente e Ilhas: 24,94 Euros, Estrangeiro US\$40 • Nº Avulso 7,48 Euros • **Distribuição Gratuita aos Sócios da Sociedade Portuguesa de Pediatria** • **Composição e Impressão:** Quadrador - artes gráficas, lda. Rua Comandante Oliveira e Carmo, 18-C, Cova da Piedade, 2805-212 Almada – Telef.: 212 744 607 – Fax: 212 743 190 – e-mail: prepress@quadrador.pt • **Tiragem:** 3000 Exemplares • **Correspondência:** Sociedade Portuguesa de Pediatria – Rua Amílcar Cabral, 15, r/c I – 1750-018 Lisboa

Parcerias: Danone • Merck Sharp & Dohme • Milupa Portuguesa • Nestlé Portugal • Schering-Plough

ACTA PEDIÁTRICA PORTUGUESA

PREFÁCIO	
<i>Francisco George</i>	S25
INTRODUÇÃO	S26
CONTRIBUTOS	
The ISAAC Story	
<i>Innes Asher</i>	S27
The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Key asthma findings	
<i>Neil Pearce</i>	S29
ISAAC no Brasil: O que avançamos	
<i>Dirceu Solé</i>	S31
Veinte años de ISAAC em Espanha	
<i>Luís Garcia Marcos</i>	S33
METODOLOGIA	S35
RESULTADOS DAS FASES I E III EM PORTUGAL	S38
ISAAC FASE II NA REGIÃO DA GRANDE LISBOA	
<i>Mário Morais de Almeida</i>	S39
CONSIDERAÇÕES FINAIS	S41
PUBLICAÇÕES DE REFERÊNCIA	S41
ANEXOS (TABELAS)	S43



Prefácio

Francico George

Director Geral da Saúde

A produção de novos conhecimentos científicos que a análise da informação possibilita é, hoje, reconhecida como missão principal da Nova Saúde Pública, que é, como se compreende, inerente à própria Era actual.

É neste contexto que o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) assume particular importância. Como se sabe, trata-se de uma pesquisa conduzida a nível internacional sobre asma e alergias na infância que foi desenhada pelo Departamento de Pediatria da Universidade neo-zelandeza de Auckland. É, seguramente, o maior estudo epidemiológico sobre asma, rinoconjuntivite e eczema, devido à grande escala de realização: entre 1991 e 2005 o estudo multi-cêntrico abrangeu mais de 2 milhões de jovens em idade escolar, dos 6 aos 7 e dos 13 aos 14 anos, provenientes de 306 centros de investigação de 105 países.

Em Portugal, o ISAAC analisou cerca de 35000 jovens em mais de 300 escolas das regiões de Lisboa, Porto, Funchal, Portimão, Coimbra, Alentejo e Açores.

Resultaram, no conjunto, dezenas de publicações no que se refere aos níveis de prevalência da asma, da rinite e do eczema da criança portuguesa, de indiscutível qualidade e utilidade não só para a comunidade médica nacional, mas também para fins comparativos com outros países.

No quadro do ISAAC, a língua portuguesa assume uma magnitude relevante, logo após as línguas inglesa e espanhola, graças, naturalmente, à participação do Brasil.

A asma é uma das doenças crónicas infantis mais frequentes que afecta 11-12% dos jovens portugueses.

O padrão epidemiológico das doenças estudadas pelo ISAAC permite agora conceber planos capazes de reduzir o problema. O Plano Nacional de Saúde 2011-2016 prevê a adopção de iniciativas programáticas capazes de assegurarem respostas baseadas em novos impulsos no que se refere não só à prevenção primária, como também acções preventivas secundárias (diagnóstico precoce e tratamento adequado).

Por outro lado, a “Declaração para uma vida melhor” adoptada por Portugal no contexto da nova abordagem para as doenças crónicas não-transmissíveis

proclama medidas inadiáveis, de onde se destacam, entre outras, as que têm impacte directo sobre as doenças respiratórias:

- *Melhorar a informação e educação para a saúde sobre efeitos adversos do tabagismo, promovendo competências de resistência à pressão de pares e alternativas à regulação emocional sem recurso ao consumo de tabaco;*
- *Incluir o tema da prevenção e do controlo do tabagismo no âmbito dos currícula e da educação para a cidadania, aos níveis dos ensinos básico e secundário;*
- *Aumentar os impostos sobre o tabaco e promover o controlo do tráfico ilícito;*
- *Fiscalizar o cumprimento da legislação de proibição de fumar nos locais públicos de utilização colectiva e incentivar a criação de ambientes livres de fumo do tabaco;*
- *Promover e apoiar a cessação tabágica;*
- *Melhorar a informação do consumidor através da adopção de avisos de saúde com imagens a cores nas embalagens dos produtos do tabaco, conforme Directiva 2001/37/CE;*
- *Promover a fiscalização da venda de tabaco a menores de 18 anos e da venda em locais proibidos por Lei, assim como a restrição do número de máquinas de venda automática;*
- *Fiscalizar a proibição da publicidade directa e indirecta aos produtos do tabaco;*
- *Rever a Lei Portuguesa em função dos resultados da sua avaliação.*

A actividade de investigação não termina, como é natural, com o ISAAC. Continuam a ter grande oportunidade os trabalhos de pesquisa no domínio daquelas doenças, especialmente no que se refere a factores de risco, incluindo a exposição ocupacional.



Introdução

O ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) é um estudo internacional sobre asma e alergias na infância, que foi concebido para maximizar o valor da investigação epidemiológica sobre asma, rinoconjuntivite alérgica e eczema atópico à escala mundial. Após o convite em 1991 para coordenar o estudo em Portugal e uma longa preparação de cerca de 2 anos, foi possível planificar e organizar um Projecto que envolveu dezenas de milhares de jovens e seus familiares, centenas de médicos, professores e apoios vários que permitiram que os resultados obtidos e as propostas avançadas fossem, ao longo dos anos, uma referência nacional e mundial no estudo da Asma e das Doenças Alérgicas na criança.

O objectivo deste suplemento da Acta Pediátrica Portuguesa é o de comemorar os 20 anos do início do estudo ISAAC em Portugal.

Nos primeiros dez anos, nacional e internacionalmente, o estudo centrado nos coordenadores de cada país e na coordenação mundial no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina de Auckland (NZ) focalizou-se sobretudo no trabalho de campo, distribuição de questionários, tratamento e análise dos dados, o que possibilitou através da mesma metodologia comparar resultados entre centros e regiões geograficamente diferentes à escala planetária. Foram analisados questionários de cerca de 2 milhões de crianças oriun-

das de 105 países, 306 centros referenciados e 53 idiomas. Num segundo período, os últimos dez anos, procedeu-se prioritariamente à publicação dos resultados obtidos nas fases I, II e III a nível nacional e mundial e à criação de sites (fase IV) com o objectivo de analisar os dados recolhidos e divulgar as suas conclusões a nível mundial.

Em Portugal foram envolvidos mais de 35.000 jovens de 6-7 e 13-14 anos, oriundos de várias regiões do continente e ilhas e mais de 300 escolas. A língua portuguesa, com o Brasil, foi a mais utilizada a seguir à inglesa e à espanhola.

Este suplemento é pois um tributo a todos os que trabalharam no Projecto ISAAC a nível nacional. Está dividido em vários capítulos: prefácio; introdução; contributos de vários responsáveis; descrição da metodologia; apresentação e análise de alguns resultados nacionais mais significativos das fases I e III, com publicação em anexo de algumas tabelas; a fase II na região de Lisboa; considerações finais e bibliografia com referência a alguns trabalhos de investigação científica relevantes, aonde se integram os trabalhos nacionais.

Se os objectivos de divulgação deste Projecto forem conseguidos, está cumprida esta longa missão.

Agradecimentos

- Às dezenas de milhares de jovens e familiares que participaram no estudo.
- Aos médicos dos vários Centros Regionais do ISAAC e das Administrações Regionais de Saúde que se disponibilizaram a colaborar, sem qualquer apoio financeiro e fizeram desenvolver o Projecto.
- Às centenas de professores e educadores sem os quais milhares de questionários não teriam sido distribuídos e recolhidos de acordo com a metodologia obrigatória.
- Às Direcções Regionais de Educação do Continente e Ilhas, que autorizaram e validaram a execução do Projecto.
- Às Dra. Manuela Correia (Direcção Geral de Saúde) e Prof. Doutora Rita Vasconcelos (Departamento de Matemática da Universidade da Madeira) responsáveis pelo tratamento dos dados das fases I e III pela sua disponibilidade, o que permitiu uma activa e permanente articulação entre os Centros Portugueses e o Centro Coordenador do ISAAC em Auckland (NZ) ao longo de vários anos.
- Aos convidados que, pelo simbolismo dos seus textos, muito contribuíram para a valorização deste documento.
- À GSK, pelo exemplar apoio e colaboração prestados desde o início do Estudo, sem os quais as reuniões de preparação e de partilha de experiências, a execução da fase III ou a elaboração deste suplemento não teriam sido possíveis.

Estrutura do ISAAC Portugal (1991-2011)

Coordenador Nacional – José Rosado Pinto

Coordenadores Regionais (fases I e III)

Coimbra – Maria de Lurdes Chieira e Emília Faria

Funchal – Fernanda Drumond Borges e Rita Câmara

Lisboa – José Rosado Pinto

Portimão – Carlos Nunes

Porto – José Lopes dos Santos

Coordenadores Regionais da fase III

Alentejo (Évora) – Luísa Lopes

Açores (Ponta Delgada) – José Dias Pereira

Responsável da Fase II

Lisboa – Mário Morais de Almeida



The ISAAC Story

Innes Asher

Professora - Department of Paediatrics, Child and Youth Health, Faculty of Medical and Health Sciences, The University of Auckland. Auckland, New Zealand
Presidente do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)
Correspondência: i.asher@auckland.as.nz

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) is a remarkable story of the largest epidemiological study ever undertaken in children (according to the Guinness book of records). The origins, the journey, the methods and maps, the players, and the outcomes can all be found in the web-based 'ISAAC Story' <http://isaac.auckland.ac.nz/story/index.html> which is accessed through the comprehensive ISAAC website <http://isaac.auckland.ac.nz/>. A record 306 centres, 105 countries and 9 regions took part in ISAAC which started in 1991. The story could be told by a number of different voices – and it has been – on the website. In this article some of the key dates and achievements will be summarised.

ISAAC was conceived at a meeting in Bochum, Germany in December 1990, and a pilot study began in 5 centres in 4 countries¹. In March the following year agreement was reached to merge two initiatives: one from Germany to monitor trends in asthma and allergies and the other from New Zealand investigating the severity of asthma in English speaking countries. The name and acronym ISAAC was then invented, and by the end of 1991 the founding Steering Committee had been formed, Phase One aims and protocol had been decided, and Phase Two conceived. An unusual feature of ISAAC was the focus not only on asthma, but also the related condition of rhinitis and eczema, extending the value of this global collaboration. Experts in clinical medicine including respiratory and dermatology diseases and epidemiology were among those on the Steering Committee. The Steering Committee was enlarged with an executive appointed, and regional coordinators were chosen for all WHO regions of the world. Communication among collaborators has always been important in ISAAC. In 1993 the first ISAAC newsletter was published, and there have been 36 since. In 1995 the first ISAAC collaborators meeting was held in conjunction with the European Respiratory Society Congress in Barcelona.

ISAAC Phase One was off to a quick start with the first data collection in the UK in 1991. By the following year the Phase One protocol was published², and 4 centres in 2 countries had completed data collection. It was decided that the Phase One International Data Centre would be based in The University of Auckland. By the end of the 1993 13 centres in 4 countries had completed data collection. In 1995 the first ISAAC presentation was made at the European Respiratory Society Congress. At this stage data had been received at the Auckland data centre from 36 centres in 18 countries. Following this the data flooded in, with new centres self recruiting at unexpected rates, and the Data Centre was at full steam. November 1997 saw the first publication of Phase One world wide data³, and by January 1999 there were four publications of Phase One worldwide analyses^{4,5,6}. The Phase One participants were 156 collaborating centres in 56 countries with a total of 721,601 children.

Ecological studies were then undertaken with ISAAC Phase One data to explore factors that may have contributed to these large variations in the prevalence of asthma, rhinitis and eczema around the world. The first publication of ecological analysis of Phase One appeared in June 2000 on tuberculosis exposure⁷, followed by analyses of gross national product⁸, immunisations⁹, diet¹⁰, tobacco¹¹, pollen¹², climate¹³, antibiotics¹⁴, a further tuberculosis analysis¹⁵, air pollution¹⁶, and a summary of these findings¹⁷. By 2010 there were 11 publications of Phase One worldwide ecological analyses.

ISAAC Phase Two was conceived from the outset as a study exploring the questionnaire findings of Phase One using measurements requiring child contact. The modules developed included additional questionnaires on medication use and health service use and risk factors, skin examination for flexural eczema, tests for bronchial hyper-responsiveness, serum IgE, skin prick tests, genetics, and endotoxin in household dust and were published in the 1998 Phase Two manual¹⁸.

The first Phase Two studies began in Germany in 1995. In 1998 the Phase Two International Data Centre was agreed to be in Münster led by Stephan Weiland, and moved to Ulm with him in 2002. By 2004 30 centres in 22 countries had completed Phase Two and the first results published in 2007¹⁹. By September

2011 there were 12 publications of Phase Two worldwide analyses – on skin examination for flexural eczema compared with questionnaire²⁰, breastfeeding and asthma and eczema^{21,22}, bronchial hyper-responsiveness and wheezing²³, atopy and wheeze, rhinitis and examined eczema^{19,24,25}, and asthma and allergy related to genetics²⁶, diet²⁷ and house dust endotoxin²⁸, and allergic markers and disease²⁹ – and more are in preparation. In March 2007 tragedy struck ISAAC with the sudden tragic death of Stephan Weiland. To honour his contributions to ISAAC work his colleagues in Ulm continued to finish the work he had started with them, with the support of David Strachan from London.

In 1998 a decision was made to plan ISAAC Phase Three with data collection starting from 2000. Phase Three was a repeat of Phase One with addition of an environmental questionnaire. In 2000 the Phase Three manual was printed³⁰, and the self-recruitment by centres was unprecedented. The original concept of Phase Three was only to examine time trends in prevalence and severity, with centres which had taken part in Phase One (Phase Three A centres). However ISAAC had become so popular that many 'new' centres wished to participate and how could we stop them! They became known as Phase Three B centres. By 2002 there were 226 registrations from 89 countries. The Phase Three data was closed off in 2005, and the following year the first world wide time trends paper published with participants being 193 404 children aged 6-7 years from 66 centres in 37 countries, and 304 679 children aged 13-14 years from 106 centres in 56 countries³¹. In 2008 the first paper using data from the environmental questionnaire was published³², and there have been four since, with more on the way³³⁻³⁶. In 2009 the first paper of the expanded world maps was published with participants being 798 685 children aged 13-14 years from 233 centres in 97 countries, and 388 811 children aged 6-7 years from 144 centres in 61 countries³⁷. By September 2011 there have been 15 publications of Phase Three worldwide analyses: four time trends papers^{31,38-40}, three expanded world map papers^{37,41,42}, five environmental analyses³²⁻³⁶, two methodological papers^{43,44}, and one correlation of asthma prevalence with hospital admissions and mortality⁴⁵.

In 2002 the Steering Committee established its guiding principle of "no survey without service" which was the beginning of Phase Four. ISAAC Phase Four has become the development and expansion of the scope of the ISAAC website with the creation of a resources section for ISAAC collaborators especially those in low and middle income countries. This includes national management guidelines which are free from pharmaceutical sponsorship. Since 2003 the ISAAC Steering Committee has met mainly in locations in developing countries, where it has contributed to a national ISAAC Symposium. In recent years some of the resources from these symposia have been made available, and this came to a climax with the ISAAC 20 year symposium held in Auckland in January 2011, and the 15 lectures are available through the website (<http://isaac.auckland.ac.nz/news/symposium2011.html>).

One of the unexpected outcomes of ISAAC has been the positive effect on researchers in low and middle income countries. This has come about because of the simplicity of the ISAAC protocol, meaning it was doable, coupled with the encouraging non-hierarchical collaborative approach of ISAAC. Donald Enarson of the International Union Against Tuberculosis and Lung Disease captured this in his editorial: "Fostering a spirit of critical thinking: the ISAAC story"⁴⁶ where he concluded "...A major barrier ... is the lack of confidence of health care workers in involving themselves in research. ISAAC is to be applauded for addressing this obstacle through open-minded, inclusive collaboration that has produced a base of knowledge that is used globally to inform policy. ISAAC is a model that should be followed by all those of us who are committed to improving public health in low-income countries."

From 2004 ISAAC envisaged a further phase – Phase Five – which would be a repeat of ISAAC Phase Three after at least 5 years, providing further time trends and especially the first time trends in those countries who had not taken part in

Phase One – mostly centres in low and middle income countries. Furthermore, time trends in environmental factors measured from the environmental questionnaire would be a new component. Phase Five could only go ahead if funding could be obtained for the central coordination, but this has not been realised.

Over the last 20 years ISAAC has contributed a lot of new knowledge about asthma, rhinitis and eczema in the world. This year we have been working with The International Union Against Tuberculosis and Lung Disease to prepare and publish 'The Global Asthma Report' to be launched at the United Nations Summit on Non-communicable Diseases in New York in September 2011. It is heartening that ISAAC can now contribute to the global health agenda at a political level.

References

- Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson H, Strachan D, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J* 1993;6:1455-61.
- Asher MI, Keil U, Anderson H, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
- Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson H, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.
- ISAAC Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998;12:315-35.
- ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson R, et al. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125-38.
- von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000;55:449-453.
- Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland SK, on behalf of the ISAAC Steering Committee. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). [see comments.]. *Int J Epidemiol* 2001;30:173-9.
- Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI, et al. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health* 2001;91:1126-9.
- Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF, et al. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* 2001;17:436-43.
- Mitchell EA, Stewart AW, on behalf of the ISAAC Phase One Study Group. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur J Epidemiol* 2001;17:667-73.
- Burr M, Emberlin J, Treu R, Cheng S, Pearce N, and the ISAAC Phase One Study Group. Pollen counts in relation to the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy* 2003;33:1675-80.
- Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N, and the ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004;61:609-15.
- Foliaki S, Nielsen SK, Björkstén B, Von Mutius E, Cheng S, Pearce N, et al. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2004;33:558-63.
- Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R, on behalf of the ISAAC Phase One Study Group. An inverse correlation between estimated tuberculosis notification rates and asthma symptoms. *Respirology* 2002;7:153-5.
- Anderson HR, Ruggles R, Pandey KD, Kapetanakis V, Brunekreef B, Lai CKW, et al. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Occup Environ Med* 2010;67:293-300.
- Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort S, Lai CKW, Ait-Khaled N, et al. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respir Res* 2010;11:8.
- ISAAC Steering Committee. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Modules. Münster, Germany: ISAAC Steering Committee; 1998. Available from: <http://isaac.auckland.ac.nz/phases/phasethree/phasethree.html>.
- Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:565-74.
- Flohr C, Weinmayr G, Weiland SK, Addo-Yobo E, Annesi-Maesano I, Björkstén B, et al. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol* 2009;161:846-53.
- Flohr C, Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Strachan DP, Williams HC, et al. Lack of evidence for a protective effect of prolonged breastfeeding on childhood eczema: Lessons from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Br J Dermatol* 2011;DOI:10.1111/j.1365-2133.2011.10588.x.
- Nagel G, Büchele G, Weinmayr G, Björkstén B, Chen YZ, Wang H, et al. Effect of breastfeeding on asthma, lung function and bronchial hyperreactivity in ISAAC Phase II. *Eur Respir J* 2009;33:993-1002.
- Büchele G, Genuiteit J, Weinmayr G, Björkstén B, Gehring U, von Mutius E, et al. International variations in bronchial responsiveness in children: findings from ISAAC phase two. *Pediatr Pulmonol* 2010;45:796-806.
- Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, Björkstén B, Bråbäck L, Brunekreef B, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:141-147.e4.
- Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, Rzehak P, Abramidze T, Annesi-Maesano I, et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008;32:1250-61.
- Genuiteit J, Cantelmo JL, Weinmayr G, Wong GWK, Cooper PJ, Riiikjarv MA, et al. A multi-centre study of candidate genes for wheeze and allergy: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase 2. *Clin Exp Allergy* 2009;39:1875-88.
- Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Garcia-Marcos L, Strachan DP, ISAAC Phase Two Study Group. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax* 2010;65:516-22.
- Gehring U, Strikwold M, Schram-Bijkerk D, Weinmayr G, Genuiteit J, Nagel G, et al. Asthma and allergic symptoms in relation to house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II). *Clin Exp Allergy* 2008;38:1911-20.
- Weinmayr G, Genuiteit J, Nagel G, Björkstén B, van Hage M, Pritfanji A, et al. International variations in associations of allergic markers and diseases in children: ISAAC Phase Two. *Allergy* 2010;65:766-75.
- Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW, on behalf of the ISAAC Steering Committee and the ISAAC Phase Three Study Group. ISAAC Phase Three Manual. Auckland: ISAAC International Data Centre; 2000.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368:733-43.
- Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, et al. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008;372:1039-48.
- Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CKW, Montefort SR, Mutius Ev, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:171-8.
- Björkstén B, Ait-Khaled N, Innes Asher M, Clayton TO, Robertson C. Global analysis of breast feeding and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6-7 year old children: ISAAC Phase Three. *Allergol Immunopathol (Madr)*. In Press:DOI:10.1016/j.aller.2011.02.005.
- Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, Lai CKW, Strachan DP, Pearce NE, et al. Self Reported Truck Traffic in Street of Residence and Symptoms of Asthma and Allergic Disease: a Global Relationship in ISAAC Phase Three. *Environ Health Perspect* 2009;117:1791-1798.
- Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E, et al. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:982-9.
- Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, et al. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009;64:476-83.
- Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Group IPIS. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008;19:110-24.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62:758-66.
- Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson W, Anderson HR, International Study of A, et al. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:947-54.e15.
- Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, et al. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
- Odhiambo JA, Williams HC, Clayton TO, Robertson CF, Asher MI, and the ISAAC Phase Three Study Group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124:1251-8.e23.
- Ellwood P, Asher MI, Stewart AW, Group IPIS. The impact of the method of consent on response rates in the ISAAC time trends study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1059-65.
- Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Björkstén B, Robertson C, and the ISAAC Phase Three Study Group. Translation of questions: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis* 2009;13:1174-82.
- Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V, Asher MI, Clayton T, Robertson CF, et al. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol* 2008;37:573-82.
- Enarson DA. Fostering a spirit of critical thinking: the ISAAC story. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:1.

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Key asthma findings

Neil Pearce

Professor - Centre for Public Health Research Massey University Wellington Campus. Wellington, New Zealand
Faculty of Epidemiology and Public Health London School of Hygiene and Tropical Medicine. London, United Kingdom
Membro da Comissão Executiva do ISAAC
Correspondência: Neil.Pearce@lshtm.ac.uk

Abstract

The causes of the international time trends in the prevalence of asthma are unclear, and are currently a major focus for asthma epidemiology worldwide. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) has involved four phases: (i) **Phase One** used simple core written questionnaires for two age groups to obtain estimates of asthma symptom prevalence and severity worldwide; (ii) **Phase Two** involved more intensive studies in a smaller number of selected centres; (iii) **Phase Three** was a repeat of Phase One after at least five years to examine time trends and to assess the relationships between the patterns found and environmental data; (iv) **Phase Four** involved the development and expansion of the scope of the ISAAC website as a resource for asthma management globally. These studies have shown major international variation in asthma prevalence with up to 7-fold variations between the 10th and 90th percentiles (Phase One). Phase Two found little evidence of genetic factors in asthma, and that most asthma has a non-allergic basis, especially in developing countries. In Phase Three, it was found that in most high prevalence countries, particularly the English language countries, the rise in the prevalence of asthma symptoms has peaked and may even have begun to decline. In contrast many, but not all, countries with low prevalence in Phase One have shown increases in prevalence in Phase Three. It seems that as a result of the “package” of changes in the environment that are occurring with “Westernization”, we are seeing an increased susceptibility to the development of asthma, and that this is not occurring through ‘classic’ allergic mechanisms. The causes of these changes remain unclear, but global comparisons of asthma prevalence, and assessment of time trends, will continue to play a major role in investigating the reasons for these changes, and in developing preventive measures.

The causes of the international time trends in the prevalence of asthma are unclear, and are currently a major focus for asthma epidemiology worldwide. An important component of this research process involves standardised international prevalence comparisons¹. The key problem is to gain information on large numbers of people in random samples collected in a comparable manner across social groups, regions, and countries. Thus, comparisons of asthma prevalence are increasingly being based on a simple comparison of symptom prevalence in a questionnaire survey in a large number of people, followed by more intensive testing of factors related to asthma (e.g. BHR) and risk factors for asthma (skin prick test positivity, serum IgE, and environmental exposures) in a sub-sample, and a repeat of the prevalence survey over time. This approach has been used in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)^{2,3}.

The ISAAC study has involved four phases:

- **ISAAC Phase One** used simple core written questionnaires for two age groups to obtain estimates of asthma symptom prevalence and severity worldwide;
- **ISAAC Phase Two** involved more intensive studies in a smaller number of selected centres in order to investigate in more depth the population patterns and prevalence differences that had been identified in Phase One;
- **ISAAC Phase Three** was a repeat of Phase One after at least five years; it examined variations in time trends of childhood asthma, rhinoconjunctivitis and eczema around the world, and expanded the world maps of these conditions; it also assessed the relationship between the patterns found and environmental data;
- **ISAAC Phase Four** involved the development and expansion of the scope of the ISAAC website as a resource for ISAAC collaborators especially for those in low and middle income countries; it included the addition of management plans and other resources that are useful for managing asthma, eczema, and rhinitis.

In this paper I will summarize the key study design features, and the key findings, of each of the first three phases of ISAAC. I will particularly focus on the findings for asthma, but will also mention the findings for rhinitis and eczema where these are relevant. I will then discuss the implications for future asthma research.

ISAAC Phase One

ISAAC Phase One^{2,5} used simple core written questionnaires for two age groups, and was completed in 156 collaborating centres in 56 countries with a total of 721,601 children participating. In the 13-14 year age group 155 centres from 56 countries participated, of which 99 centres completed a video questionnaire. For the 6-7 year age group there were 91 collaborating centres in 38 countries. ISAAC Phase One Field work commenced in 1993, and was conducted in the majority of centres between 1994 and 1995.

The aims of ISAAC Phase One were:

1. To describe the prevalence and severity of asthma, rhinitis and eczema in children living in different centres and to make comparisons within and between countries;
2. To obtain baseline measures for assessment of future trends in the prevalence and severity of these diseases; and
3. To provide a framework for further aetiological research into lifestyle, environmental, genetic and medical care factors affecting these diseases.

ISAAC Phase One demonstrated a large variation in the prevalence of asthma symptoms in children throughout the world including hitherto unstudied populations^{6,7}. Up to 20-fold variations in the prevalence of self-reported asthma symptoms were observed between centres worldwide (range 1.8% to 36.7%), with a 7-fold variation observed between the 10th and 90th percentiles (4.4%, 30.9%). It is likely that environmental factors were responsible for these major differences between countries.

The key population differences and findings included:

Firstly, there was a particularly high prevalence of reported asthma symptoms in English-speaking countries, i.e. the British Isles, New Zealand, Australia, the United States and Canada. This appears to be unlikely to be entirely due to translation problems, since the same pattern was observed with the ISAAC video questionnaire⁸.

Secondly, the ISAAC survey showed that centres in Latin America also had particularly high symptom prevalence. This finding is of particular interest in that the Spanish-speaking centres of Latin America showed higher prevalences than Spain itself, in contrast to the general tendency for more affluent countries to have higher prevalence rates.

Thirdly, amongst the non-English-speaking European countries, ISAAC has found a high asthma prevalence in Western Europe, with lower prevalences in Eastern and Southern Europe. For example, there is a clear Northwest-Southeast gradient within Europe, with the highest prevalence in the world being in the United Kingdom, and some of the lowest prevalences in Albania and Greece⁸. The West-East gradient was particularly strong; in particular there was a significantly lower prevalence in the former East Germany than in the former West Germany.

Fourthly, Africa and Asia generally showed relatively low asthma prevalence. In particular, prevalence was low in developing countries such as China and Indonesia whereas more affluent Asian countries such as Singapore and Japan showed relatively high asthma prevalence rates. Perhaps the most striking contrast is between Hong Kong and Guangzhou which are close geographically, and involve the same language and predominant ethnic group; Hong Kong (the more affluent city) had a 12-month period prevalence of wheeze of 10.1%, compared with 2.0% in Guangzhou (the less affluent city).

Fifthly, ecological studies were also undertaken using the Phase One data to develop hypotheses about environmental factors. These analyses⁹ found that a number of factors were associated with global patterns of asthma prevalence. Asthma prevalence was positively associated with Gross National Product (GNP), trans fatty acids, paracetamol, and female smoking; it was negatively associated with foot of plant origin, pollen, immunisations, tuberculosis notifications, air pollution and male smoking. The magnitudes of all of these associations were small, and ecologic analyses of this type can provide only weak evidence which warrants further investigation.

ISAAC Phase Two

ISAAC Phase Two⁴ involved more intensive studies in a smaller number of selected centres. It began in 1998 and involved 30 centres in 22 countries with 53,383 children participating. Phase Two was designed to investigate the relative importance of hypotheses of interest that arose from the Phase One results. ISAAC Phase Two enabled internationally standardised comparisons of disease and relevant risk factors using the modules developed by ISAAC collaborators. These modules include the ISAAC core questionnaires, supplementary questionnaires, including questionnaires on disease management, child contact modules including examination for flexural dermatitis, skin prick tests for atopy, bronchial responsiveness to hypertonic saline, blood sampling and storage for serum IgE and genetic analyses, and a risk factor questionnaire module. The inclusion of objective markers of allergic sensitisation, bronchial responsiveness and flexural dermatitis in ISAAC Phase Two enabled the description of international variations in disease prevalence beyond the level measured in Phase One by core questionnaires. Markers of disease have also been related to individual exposure to environmental factors and genetic markers.

The aims of ISAAC Phase Two were:

1. To describe the prevalence of 'objective' markers of asthma and allergies in children living in different centres, and to make comparisons within and between centres.
2. To assess the relation between the prevalence of 'objective' markers of asthma and allergies and the prevalence of symptoms of these conditions in children living in different centres.
3. To estimate to what extent the variation in the prevalence and severity of asthma and allergies in children between centres can be explained by differences in known or suspected risk factors or by differences in disease management.
4. To explore new aetiologic hypotheses regarding the development of asthma and allergies in children

The first set of Phase Two publications investigated the role of atopy (as measured by positive allergen skin prick tests) in asthma¹⁰, rhinoconjunctivitis¹¹ and eczema¹². At the level of individual children, the association of atopy with each of these diseases was stronger in more affluent centres than in less affluent centres. At the level of whole populations (centres), however, the correlation between the prevalence of atopy and the prevalence of symptoms for each disease was weak or non-existent.

A second set of papers addressed the correlations between objective markers and the corresponding questionnaire measures of disease. At the level of whole populations, the correlation between prevalences of examined and reported flexural dermatitis was high, offering reassurance that ISAAC questionnaire-derived prevalence data for eczema are sufficiently precise for comparisons between populations¹³.

A third set of papers investigated known or suspected risk factors for asthma or allergy. Endotoxin (bacterial products) has been suggested as both a trigger of asthma and a protective factor against allergic sensitisation. Living room floor dust was collected and analysed for endotoxin in six centres from Albania, Italy, New Zealand, Sweden and the United Kingdom. Asthma and current wheeze were more common in homes with lower endotoxin levels, and there was a less consistent inverse association of endotoxin levels with allergic sensitisation¹⁴.

Finally, early genetic studies within Phase Two focused on 55 candidate single nucleotide polymorphisms (SNPs) in 14 genes that had been associated with asthma or allergy in the published literature up to 2003¹⁵. Significant associations with wheeze were detected in only four genes (*IL4R*, *TLR4*, *MS4A2*, *TLR9*). Variants in *IL4R* and *TLR4* were also related to allergen-specific IgE, while polymorphisms in *FCER1B* (*MS4A2*) and *TLR9* were not. There were also highly significant associations between *SPINK5* variants and

visible eczema (but not IgE levels) and between *IL13* variants and total IgE. Heterogeneity of these genetic effects across centres was rare, despite differences in allele frequencies.

Thus, in general, ISAAC Phase Two has shown little evidence of genetic factors in asthma and that most asthma has a non-allergic basis, especially in developing countries¹⁰.

ISAAC Phase Three

ISAAC Phase Three³ involved a repeat of Phase One after at least five years, examined variations in time trends of childhood asthma, rhinoconjunctivitis and eczema around the world, and expanded the world maps of these conditions. It is also assessing the relationship between patterns found and environmental data.

The aims of ISAAC Phase Three were:

1. To examine time trends in the prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in centres and countries which participated in ISAAC Phase One.
2. To describe the prevalence and severity of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema in centres and countries which did not participate in Phase One.
3. To examine hypotheses at an individual level which have been suggested by the findings of Phase One, subsequent ecological analyses and recent advances in knowledge.

ISAAC Phase Three was completed in 237 collaborating centres in 98 countries with a total of 1,187,496 children participating. In the 13-14 year age group 233 centres from 97 countries participated. For the 6-7 year age group there were 144 collaborating centres in 61 countries. The majority of the Phase Three field work was conducted during 2001-3. The average symptom prevalence of current wheeze (in the last 12 months) measured with the written questionnaire changed slightly between Phase One and Phase Three, from 13.2% to 13.7% in the 13-14 year age group (an average increase of 0.06% per year) and from 11.0% to 11.6% in the 6-7 year age group (an average increase of 0.13% per year). There was also little change in the average symptom prevalence of severe asthma, or the symptom prevalence measured with the asthma video questionnaire. However, the time trends in asthma symptom prevalence showed different regional patterns. In Western Europe, current wheeze decreased by -0.07% per year in 13-14 year olds, but increased by 0.20% per year in 6-7 year olds. The corresponding findings for the other regions were: Oceania (-0.39% per year in 13-14 year olds, and -0.21% per year in 6-7 year olds); Latin America (+0.32%, and +0.07% respectively); Northern and Eastern Europe (+0.26%, +0.05%), Africa (+0.16%, +0.10%); North America (+0.12%, +0.32%); Eastern Mediterranean (-0.10%, +0.79%); Asia-Pacific (+0.07%; -0.06%); and the Indian subcontinent (+0.02%, +0.06%).

The key population differences and findings included¹⁶⁻¹⁷:

Firstly, in most high prevalence countries, particularly the English language countries, the rise in the prevalence of asthma symptoms has peaked and may even have begun to decline. For example, the prevalence of wheeze in the last year decreased by 0.5% per year in English-language countries¹⁷.

Secondly, a number of countries that had high or intermediate levels of symptom prevalence in Phase One have shown significant increases in prevalence in Phase Three; these include Latin American countries such as Costa Rica, Panama, Mexico, Argentina and Chile, and Eastern European countries such as the Ukraine and Romania. Other countries to show significant increases in symptom prevalence included Barbados, Tunisia, Morocco and Algeria.

Thirdly, with the exception of India, all of the countries with very low symptom prevalence rates in Phase One reported increases in prevalence in Phase Three, though only the increases for Indonesia and China were statistically significant.

Finally, virtually all countries, irrespective of the symptom prevalence level, reported increases in lifetime asthma prevalence between Phase One and Phase Three. In fact, the increases were most marked in those countries with the highest average prevalence between Phase One and Phase Three despite the fact that many of these countries reported declines in asthma symptom prevalence between Phase One and Phase Three.

Conclusions

In conclusion, ISAAC Phase One has shown major international differences in asthma symptom prevalence. Phase Two found little evidence of genetic

factors in asthma, and that most asthma has a non-allergic basis, especially in developing countries. In Phase Three, it was found that in most high prevalence countries, particularly the English language countries, the rise in the prevalence of asthma symptoms has peaked and may even have begun to decline. In contrast many, but not all, countries with low prevalence in Phase One have shown increases in prevalence in Phase Three.

So what do these findings mean? It seems that as a result of the “package” of changes in the intrauterine and infant environment that are occurring with “Westernization”, we are seeing an increased susceptibility to the development of asthma and that this is not occurring through ‘classic’ allergic mechanisms¹⁸. There are a number of elements of this “package” including changes in maternal diet, increased fetal growth, smaller family size, reduced infant infections and increased use of antibiotics and paracetamol, and immunization, all of which have been (inconsistently) associated with an increased risk of childhood asthma, but none of which can alone explain the increases in prevalence¹⁸. Thus, it is important that we consider the “forest” of changes that occur with Westernization, as well as doing studies of specific “trees”. It is likely that the “package” is more than the sum of its parts, and that these social and environmental changes are all pushing the infants’ immune systems in the same direction. The causes of these changes remain unclear, but global comparisons of asthma prevalence, and assessment of time trends, will continue to play a major role in investigating the reasons for these changes, and in developing preventive measures.

Acknowledgements

The Centre for Public Health Research is supported by a Programme Grant from the Health Research Council of New Zealand.

References

- Pearce N, Beasley R, Burgess C, Crane J. *Asthma epidemiology: principles and methods*. New York: Oxford University Press, 1998.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *European Respiratory Journal*. 1995;8(3):483-91.
- Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *International Journal of Tuberculosis and Lung Disease* 2005;9(1):10-6.
- Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *European Respiratory Journal* 2004;24:406-12.
- Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *European Respiratory Journal*. 1993;6(10):1455-61.
- Beasley C, Pearce N, Crane J. Worldwide trends in asthma mortality during the twentieth century. In: Weiss K, editor. *Fatal asthma*. New York: Marcel Dekker, 1998:13-29.
- Asher MI, Anderson HR, Stewart AW, Crane J, Ait-Khaled N, Anabwani G, et al. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *European Respiratory Journal* 1998;12:315-35.
- Beasley R, Keil U, Von Mutius E, Pearce N, Ait-Khaled N, Anabwani G, et al. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
- Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergologia Et Immunopathologia* 2010;38(2):83-87.
- Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WOC, et al. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2007;176(6):565-74.
- Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, Rzehak P, Abramidze T, Annesi-Maesano I, et al. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitisation to perennial and seasonal allergens. *European Respiratory Journal* 2008;32(5):1250-61.
- Flohr C, Weiland SK, Weinmayr G, Björkstén B, Braback L, Brunekreef B, et al. The role of atopic sensitization in flexural eczema: Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Two. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2008;121(1):141-47.
- Flohr C, Weinmayr G, Weiland SK, Addo-Yobo E, Annesi-Maesano I, Björkstén B, et al. How well do questionnaires perform compared with physical examination in detecting flexural eczema? Findings from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Two. *British Journal of Dermatology* 2009;161(4):846-53.
- Gehring U, Strikwold M, Schram-Bijkerk D, Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G, et al. Asthma and allergic symptoms in relation to house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II). *Clinical and Experimental Allergy* 2008;38(12):1911-20.
- Genuneit J, Cantelmo JL, Weinmayr G, Wong GWK, Cooper PJ, Riiikjarv MA, et al. A multi-centre study of candidate genes for wheeze and allergy: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase 2. *Clinical and Experimental Allergy* 2009;39(12):1875-88.
- Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, et al. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet* 2006;368(9537):733-43.
- Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, et al. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007;62(9):757-65.
- Douwes J, Pearce N. Asthma and the westernization ‘package’. *International Journal of Epidemiology*. 2002;31(6):1098-102.

O ISAAC Brasil: O que avançamos

Dirceu Solé

Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia
Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina, São Paulo, SP, Brasil
Coordenador do ISAAC Brasil
Correspondência: dirceusole.dped@epm.br

A primeira fase do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) no Brasil, concluída em 1996, foi um verdadeiro divisor de águas no conhecimento da prevalência de asma e das doenças alérgicas no país. Antes do ISAAC, os dados epidemiológicos brasileiros disponíveis eram restritos a amostras populacionais pequenas, principalmente de grandes centros urbanos e instituições educacionais, e sem qualquer padronização na sua obtenção, o que dificultava em muito a sua comparação. A compilação dos dados mundiais reuniu, pela primeira vez, número expressivo de crianças (6-7 anos) e de adolescentes (13-14 anos) jamais avaliados anteriormente e mostrou grande variabilidade nas taxas observadas entre os diferentes centros avaliados (1).

No Brasil, participaram da primeira fase do ISAAC, sete centros que viabilizaram a obtenção, pela primeira vez, de dados confiáveis sobre a prevalência de asma, rinite alérgica e eczema atópico em crianças e adolescentes. A análise comparativa com todos os dados mundiais obtidos mostrou ser a prevalência média de asma nas crianças (23,3%) e nos adolescentes (22,7%) elevada, sendo a oitava entre os centros de maior prevalência, países de idioma inglês e da América Latina (2). Com relação à rinite alérgica (rinoconjuntivite) os achados

não foram diferentes: 11,3% entre as crianças e 16,2% entre os adolescentes, estando entre os primeiros 20 centros com prevalência mais elevada (2). Para o eczema atópico, a prevalência média ficou entre os 35 primeiros centros: 7,3% entre as crianças e 5,3% entre os adolescentes (2). Nesta primeira fase, com relação à asma, pudemos observar que o emprego de diagnóstico médico de asma induziria a subdiagnóstico, uma vez que a prevalência de asma ativa (sibilo no último ano) atingiu o dobro da de diagnóstico médico (3).

Passados sete anos de concluída a fase 1, ocorreu a fase 3 quando o número de centros participantes aumentou para 21 e o número de crianças (23.422) e de adolescentes entrevistados (58.144) aumentou significativamente, tendo-se representantes das diferentes regiões do país. A prevalência média de asma foi 24,3% (oscilando entre 16,5% e 31,2%) e 19,0% (variando entre 11,8% e 30,5%) para crianças e adolescentes, respectivamente, sem relação com nível sócio-econômico (4). A prevalência de rinoconjuntivite no último ano foi 12,5% (variando entre 10,3% e 17,4%) e 14,6% (oscilando entre 8,9% e 28,5%) para crianças e adolescentes, respectivamente e com predominância de valores mais elevados em centros da região norte e nordeste (5). Com relação à prevalência de eczema atópico, verificamos ser a pre-

valência média de eczema flexural 8,2% (variando entre 5,2% e 13,0%) e 5,0% (oscilando entre 3,4% e 7,9%) para crianças e adolescentes, respectivamente e com maior prevalência no nordeste do país e formas mais graves no sul (6).

A análise dos centros participantes das duas fases nos mostrou que nesse intervalo a prevalência média de asma entre os adolescentes caiu de 22,7% para 19,9% (-0,4%/ano), apesar disso ainda manteve-se entre as mais elevadas, a de rinoconjuntivite permaneceu estável indo de 16,5% a 16,8% (0,04%/ano) e houve redução da de eczema: 5,3% a 4,5% (-0,11%/ano) (7). Conhecendo-se a evolução temporal das doenças alérgicas em nosso meio, foi possível avaliar a interferência de algumas doenças infecciosas sobre aquelas, no momento de nascimento dos adolescentes participantes da fase 3 do ISAAC. Assim, ao avaliarmos a possível relação entre a queda de incidência de tuberculose e de sarampo observadas no decorrer desses anos e a evolução da asma e das doenças alérgicas, não documentamos qualquer relação entre ambas (8).

O aumento do número de centros que participaram da fase 3 nos possibilitou realizar vários estudos com o intuito de encontrar justificativa para as diferentes taxas observadas no país. Uma das primeiras idéias foi relacioná-las ao nível sócio-econômico das populações avaliadas e não documentamos associação (4). Viver em ambiente rural é fator que tem sido apontado como protetor para o desenvolvimento de asma e doenças alérgicas. Avaliando centros de regiões distintas do país, Rio Grande do Sul e Pernambuco, confirmamos diferenças nas taxas de prevalência de asma e doenças alérgicas entre populações habitando centros urbanos e região rural nessas localidades (9).

A prevalência de asma na fase 3 do ISAAC, na região nordeste, mostrou níveis muito díspares, ou seja, 14,8% em Maceió (Alagoas) e 30,5% em Vitória da Conquista (Bahia), haveria alguma razão para essa diferença? Com esse questionamento em mente, foram avaliados nos centros da região nordeste [Natal (Rio Grande do Norte), Recife e Caruaru (Pernambuco), Maceió (Alagoas), Aracaju (Sergipe), Feira de Santana, Salvador e Vitória da Conquista (Bahia)] os seguintes parâmetros: latitude, temperatura média anual, altitude, índice de desenvolvimento humano, índice GINI e índice de exclusão social (privação de água, de esgoto, de coleta de lixo), índice de analfabetismo em maiores de 10 anos e percentagem de casas com renda mínima diária inferior a um dólar americano. A relação entre o clima tropical e a alta prevalência de asma não foi confirmada. Houve associação com a privação de água e latitude (10).

Outro tópico controverso é a participação da poluição atmosférica sobre a prevalência da asma e doenças alérgicas. Nos centros brasileiros [São Paulo Oeste, (SPO), São Paulo Sul (SPS), Santo André (SA), Curitiba (CR), e Porto Alegre (PoA)] em que havia monitoramento de poluentes gasosos (ozônio [O₃], monóxido de carbono [CO], dióxido de nitrogênio [NO₂], dióxido de enxofre e [SO₂]) avaliamos a sua relação com a prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico em adolescentes. Os níveis de O₃ em SPO, SPS, e SA, e de CO em SA foram superiores aos aceitáveis. Apesar de não detectar um padrão característico para todos os sintomas avaliados ou uma especificação com determinado poluente do ar, nossos dados sugerem relação entre maior exposição a poluentes fotoquímicos e alta prevalência ou risco de sintomas de asma, rinite e eczema atópico (11).

Na região sul do país, avaliou-se a participação da obesidade como fator de risco para a maior prevalência de asma e sintomas relacionados à asma em adolescentes. A análise de parâmetros nutricionais mostrou entre as meninas relação positiva e significativa entre prevalência de obesidade e diagnóstico médico de asma, assim como de asma grave (12).

Outro tópico muito controverso e relacionado à asma em adultos é a sua relação com doenças cardiovasculares, sobretudo hipertensão arterial. Em adolescentes de Aracaju (Sergipe) estudamos a relação entre níveis pressóricos e prevalência de asma e sintomas relacionados e não foi confirmada tal associação (13).

A análise de todos os dados do ISAAC fase 3 revelou ser a exposição ao paracetamol diretamente relacionada a maior risco de asma (14), à semelhança do observado por Kuschner et al entre nós (15). Naquele estudo, a análise multivariada confirmou a associação de uso recente e persistente de paracetamol a risco maior de sintomas de asma ativa, assim como de rinoconjuntivite e eczema (14). Apesar do seu uso amplo no Brasil, a dipirona tem sido o analgésico e antitérmico mais utilizado. Outro tópico controverso e apontado por vários estudos é o uso de antibióticos no primeiro ano de vida. Esses dados foram examinados tomando-se todos os centros participantes do ISAAC, incluindo o Brasil. Documentou-se associação entre o uso de antibióticos no primeiro ano de vida e sintomas atuais de asma, rinoconjuntivite e eczema em crianças de 6 e 7 anos de idade. Apesar disso, vale ressaltar que são necessárias mais pesquisas para determinar se as associações observadas são causais ou são resultado da confusão por indicação ou causalidade reversa (16).

Empregando método semelhante, realizamos em alguns centros brasileiros o estudo de possíveis fatores de risco associados, sobretudo à asma e a sinto-

mas relacionados empregando o questionário escrito complementar do ISAAC fase 2 (14,17,18,19,20). Os fatores de risco/proteção encontram-se na tabela. Nela verificamos que apenas ter antecedentes de outras doenças alérgicas foi comum a todas as amostras populacionais avaliadas.

Em conclusão, apesar dos vários estudos realizados desde o seu início, ainda há muito a investigar com relação à asma e doenças alérgicas no Brasil. A grande miscigenação encontrada em nossa população é certamente um dos fatores que interferem com a clareza dos resultados e das relações entre as variáveis estudadas. Temos no Brasil, uma ou muitas asmas?

Referências

1. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998;351:1225-32.
2. Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland SK; ISAAC Steering Committee. International Study for Asthma and Allergy in Childhood. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol*. 2001;30:173-9.
3. Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2001;11:123-8.
4. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK; Brazilian ISAAC's Group. Is the prevalence of asthma and related symptoms among Brazilian children related to socioeconomic status? *J Asthma* 2008;45:19-25.
5. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosário Filho NA, Naspitz CK; Brazilian ISAAC's Group. Prevalence of rhinitis among Brazilian schoolchildren: ISAAC phase 3 results. *Rhinology* 2007;45:122-128.
6. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK; Brazilian ISAAC Group. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16:367-76.
7. Solé D, Melo KC, Camelo-Nunes IC, Freitas LS, Britto M, Rosário NA, et al. Changes in the prevalence of asthma and allergic diseases among Brazilian schoolchildren (13-14 years old): comparison between ISAAC Phases One and Three. *J Trop Pediatr* 2007;53:13-21.
8. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Sarinho E, Sarinho S, Britto M, et al. Ecological correlation among prevalence of asthma symptoms, rhinoconjunctivitis and atopic eczema with notifications of tuberculosis and measles in the Brazilian population. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:582-6.
9. Solé D, Cassol VE, Silva AR, Teche SP, Rizzato TM, Bandim LC, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among adolescents living in urban and rural areas in different regions of Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2007;35:248-53.
10. Franco JM, Gurgel R, Solé D, Lúcia França V, Brabin B; Brazilian ISAAC Group. Socio-environmental conditions and geographical variability of asthma prevalence in Northeast Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2009;37:116-21.
11. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Pastorino AC, Jacob CM, Gonzalez C, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema in Brazilian adolescents related to exposure to gaseous air pollutants and socioeconomic status. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2007;17:6-13.
12. Cassol VE, Rizzato TM, Teche SP, Basso DF, Centenaro DF, Maldonado M, et al. Obesity and its relationship with asthma prevalence and severity in adolescents from southern Brazil. *J Asthma* 2006;43:57-60.
13. Roelofs R, Gurgel RQ, Wendte J, Polderman J, Barreto-Filho JA, Solé D, et al. Relationship between asthma and high blood pressure among adolescents in Aracaju, Brazil. *J Asthma* 2010;47:639-43.
14. Kuschner FC, Alves da Cunha AJ. Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2007;18:142-8.
15. Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E, et al. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase Three. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:171-8.
16. Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E et al. Antibiotic use in infancy and symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children 6 and 7 years old: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase III. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124:982-9.
17. Pastorino AC, Rimazza RD, Leone C, Castro AP, Solé D, Jacob CM. Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil. *J Asthma* 2006;43:695-700.
18. Toledo EC, Jorge PP, Paro MLZ, Godoy MF, Solé D. Asthma in adolescents: prevalence and associated risk factors in São Jose do Rio Preto, Brazil. *J Asthma submetido*, 2011.
19. Paes Barreto BA - Prevalência de asma e doenças alérgicas em adolescentes, de 13 e 14 anos, do município de Belém (Pará): caracterização da asma e identificação de possíveis fatores de risco associados. Tese apresentada à UNIFESP-EPM para obtenção do título de Doutor em Ciências, 2010.
20. Camelo-Nunes IC, Yamada R, Pimentel LG, Sano F, Solé D, Naspitz CK. Prevalence and risk factors for asthma in Brazilian and Japanese schoolchildren living in the city of São Paulo, Brazil – XXI World Allergy Congress, 2009, Buenos Aires-Argentina.

Tabela – Fatores de risco/proteção associados à asma e sintomas relacionados em adolescentes de diversos centros brasileiros: Análise de regressão logística

Variável	OR ajustado (IC95%)				
	Pastorino ¹⁴	Kuschnir ¹⁶	Toledo ¹⁸	Paes-Barreto ¹⁹	Camelo-Nunes ²⁰
Dieta					
Consumo vegetais cozidos	0,37 (0,17-0,79)	–	–	–	–
Dieta sem vegetais crus	–	–	1,75 (1,05-2,92)	–	–
Suco na dieta	–	–	–	3,4 (1,5-8,3)	–
Vegetais crus na dieta	–	–	–	0,1 (0,0-0,4)	–
Animais					
Gato no domicílio	–	1,32 (1,04-1,69)	–	–	–
Gato primeiro ano	–	–	–	0,2 (0,1-0,7)	–
História familiar					
Mãe alérgica	2,01 (1,02-3,93)	–	–	–	–
Asma pais	–	–	7,41 (2,13-25,75)	–	–
Eczema no pai	–	–	–	–	6,78 (1,06 - 43,32)
Características e antecedentes pessoais					
Gênero feminino	–	1,40 (1,11-1,77)	–	–	–
Prematuridade	3,84 (1,54-9,64)	–	2,18 (1,02-4,66)	–	–
Eczema atópico	2,86 (1,13-5,32)	2,35 (1,73-3,19)	3,88 (1,63-9,25)	–	–
Rinite alérgica	3,15 (1,71-5,91)	5,15 (3,89-6,82)	1,88 (1,12-3,15)	3,2 (1,8-5,9)	2,51 (1,30- 4,86)
Primeiro filho	–	1,34 (1,07-1,58)	–	–	–
Poucos irmãos	–	–	0,44 (0,25-0,79)	–	–
Aleitamento materno	–	–	–	4,2 (1,1-15,2)	–
Aleitamento mínimo 6m	–	–	–	2,1 (1,2-3,7)	–
Sarampo	–	–	–	4,7 (2,3-9,8)	–
Tuberculose	–	–	–	38,9 (4,6-328,0)	–
Uso de paracetamol	–	1,45 (1,15-1,84)	–	–	–
Baixo nível sócioeconômico	–	2,33 (1,33-4,08)	–	–	–
Ambiente					
Mãe tabagista	–	1,29 (1,01-1,66)	2,72 (1,18-6,26)	–	–
Mãe tabagista 1º ano	–	–	3,51 (1,53-8,07)	–	–
Fumante no domicílio	–	–	–	2,4 (1,2-4,5)	–
Carpete no quarto	–	–	2,76 (1,40-5,42)	–	–
Cobertor lã	–	–	0,56 (0,34-0,94)	–	–
Piso frio quarto	–	–	–	5,1 (2,5-10,1)	–
Travesseiro espuma	–	–	–	2,4 (1,4-4,5)	–
Refrigeração na casa	–	–	–	0,4 (0,2-0,8)	–
Umidade na casa	–	–	–	1,8 (1,1-3,2)	3,19 (1,51-6,76)
Sensibilização alérgica					
TC positivo	2,81 (1,48-5,32)	–	–	–	–
Sensibilização a <i>Der p</i>	–	5,76 (3,33-9,95)	–	–	–
Sensibilização a barata	–	2,04 (1,12-3,72)	–	–	–

Veinte años de ISAAC em Espanha

Luís Garcia Marcos

Professor de Pediatria - Secciones de Neumología y Alergia Pediátricas. Hospital Infantil Universitario “Virgen de la Arrixaca”. Murcia. Espanha
 Coordenador do ISAAC Espanha. Membro da Comissão Executiva do ISAAC
 Correspondência: lmarcos@um.es

El “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC) comenzó en España a finales de 1992 tras los contactos iniciados por el grupo de la Dirección de Salud del Área II en Cartagena con el futuro Centro de Datos Internacional ISAAC (IIDC) de la Universidad de Auckland (Nueva Zelanda) y la aprobación de que Cartagena actuara como centro coordinador en España por parte del Prof. Stefan Weiland, entonces en la Universidad de

Munster (Alemania), cuyo departamento sería coordinador para Europa Occidental. A partir de ese momento nos pareció importante que participaran cuantos más centros mejor y que el estudio se generalizara a todo el país. Tras sucesivos contactos con amigos e investigadores conocidos a los que se pensó pudiera interesar el estudio incluyendo un artículo especial en la revista de la Asociación Española de Pediatría, un total de 9 centros acordó ponerse en

marcha. Para ello se tuvo una primera reunión “fundacional” en Madrid a la que asistieron representantes de todos los centros así como el Prof. Weiland y el Prof. Pearce, de la Universidad de Wellington (Nueva Zelanda), que en esos momentos se encontraba disfrutando de un año sabático en una universidad francesa. En dicha reunión se acordaron las estrategias de puesta en marcha del estudio, se aclararon dudas y se fijaron los criterios para la traducción y validación de las encuestas. Esta reunión, así como las subsiguientes durante los primeros años del ISAAC fueron financiadas por Glaxo (más tarde GSK) España sin que hubiera ningún conflicto e intereses con el estudio. Es en buena parte debido a la financiación de las reuniones por parte de Glaxo –y así debe reconocerse y agradecerse en la figura de su director de marketing, D. Claudio Janssen- el que el ISAAC tuviera un enorme éxito en España.

1. Cronología

1.1 Fase I

La Fase I comenzó en la mayoría de los centros en la primavera de 1993, y tanto el trabajo de campo como la preparación de las bases de datos llevo varios meses. Esta primera fase supuso en España el establecimiento, por vez primera, de las tasas de prevalencia de asma, rinitis y dermatitis en niños de población general, ya que aunque había algún estudio previo éste se había realizado con poblaciones hospitalarias o de consultas de alergia. Las metas y los métodos de esta primera fase del ISAAC se publicó de forma muy temprana (1) y posteriormente se publicaron los resultados de la validación del cuestionario en Español (2). Una primera publicación en la revista de Medicina Interna más prestigiosa de España resumía los datos de prevalencia de asma y llamaba la atención sobre el hecho de que esa prevalencia era más alta en las costas que en la meseta (interior) del país (3). De la misma manera se publicaron los datos referentes a rinitis y dermatitis en la revista de la Asociación Española de Pediatría (4).

1.2 Fase II

Una vez terminada la fase I, los coordinadores de Europa Occidental lideraron la iniciativa de una segunda fase que incluyera mediciones objetivas, incluyendo –entre otras- prick test o pruebas de función pulmonar. Cuatro centros Españoles se incluyeron en esta fase (Almería, Cartagena, Madrid y Valencia) que se desarrolló entre 1999 y 2002. La puesta en marcha de esta fase –de enorme complicación- incluyó varias sesiones de entrenamiento en la Universidad de Münster, para todos los centros interesados; así como una en Cartagena, para los centros exclusivamente Españoles. Una descripción de la metodología de esta fase y de su participación se puede encontrar de nuevo en un artículo de Anales de Pediatría publicado en 2001 (5).

1.3 Fase III

La Fase III se realizó en España entre el 2000 y el 2002 y en ella participaron el mayor número de centros hasta ese momento (12 centros). Los datos obtenidos en esta fase permitieron conocer la evolución de la prevalencia de asma, rinitis y eczema entre los años de la Fase I y los de la Fase III, ya que la metodología de ambas fases fue idéntica en lo referente a la recogida de los datos de síntomas de las mencionadas enfermedades. Los resultados indicaron un incremento en la prevalencia de asma y de rinitis en el grupo de niños pequeños (6-7 años) y una estabilización de esas prevalencias en los adolescentes (13-14 años) (6-8).

2. Hallazgos de mayor interés

Además de las puras prevalencias de las enfermedades de interés y su evolución en el tiempo, los datos obtenidos por las diferentes fases del estudio ISAAC en España han permitido aportar alguna luz sobre los factores que se relacionan con estas enfermedades. En los siguientes párrafos se hará una descripción muy somera de ellos.

Al disponer de datos de diversas partes del país y al mantenerse activa en el momento del nacimiento de los niños de 6-7 años la vacunación general con BCG en el país vasco, pero no en el resto de los centros, fue posible establecer una comparación sobre los efectos de esta vacunación, en un momento en el que la hipótesis higiénica parecía poder explicar en parte el cambio de prevalencia del asma y de las enfermedades alérgicas. En nuestro caso, la vacunación con BCG en el nacimiento proporcionó una protección pequeña, pero significativa para asma y para rinitis alérgica (9).

La Fase II permitió disponer de una población muy abundante de niños (cerca de 4000) de 9-12 años perfectamente caracterizada y con algunas pruebas

objetivas. Este hecho permitió establecer también que los factores de riesgo de padecer asma atópico (prick positivo) o asma no atópico (prick negativo) son distintos. En esa edad, el hábito de fumar de la madre en el embarazo es un factor de riesgo de asma no atópico mientras que no influye en el asma atópico, y lo mismo ocurre con las manchas de humedad en las paredes de la casa; al contrario, los antecedentes de asma o el sexo masculino son factores de riesgo de asma atópico pero no de asma no atópico (10).

Las variaciones geográficas de prevalencia de enfermedades alérgicas y cómo éstas habían cambiado con el tiempo ha sido objeto de al menos dos artículos usando bien los datos de la fase III o los de los centros que participaron tanto en la fase I como en la Fase III. Estos estudios, en sus publicaciones respectivas, pusieron de manifiesto aún mejor –como en una de las primeras publicaciones- que el interior de la península tiene un papel protector (probablemente las características meteorológicas de menor humedad) sobre el asma (11-12). De la misma manera, se pudo determinar que el asma atribuido a atopía depende de la “oferta” de alérgenos, que es diferente en la meseta (interior) de España y en las costas. Este tema dio lugar a una publicación en la que se ponía de manifiesto que –efectivamente- el asma relacionado con la atopía tiene una prevalencia distinta (menos en la meseta) dependiendo de la “oferta” (13). La posible influencia del clima en la dermatitis atópica también ha sido objeto de alguna publicación (14) en la que se puso de manifiesto que la humedad relativa y las precipitaciones eran factores de riesgo, mientras que el número de horas de sol era un factor protector. Recientemente también hemos podido demostrar que –a nivel ecológico (centro)- que el número de horas de sol (quizás en conexión con una mayor cantidad de vitamina D) es un factor protector de la prevalencia de asma (15).

La influencia de la contaminación ambiental en la prevalencia de asma en los distintos centros Españoles también ha sido objeto de alguna publicación en la que se ponía de manifiesto que en el grupo de 6-7 años determinados contaminantes ambientales tales como SO₂ y CO aumentan el riesgo de padecer síntomas recientes de asma y rinitis alérgica (16).

Para terminar, y lo que nos ha parecido más interesante, ha sido la descripción por vez primera de la capacidad de la dieta mediterránea para proteger frente al asma con independencia de su efecto en el peso (17). El campo de la nutrición y el asma es un campo en el que se ha profundizado aún más con los datos del ISAAC en España y se han publicado algunos otros datos de interés como el hecho de que la obesidad sí es un factor de riesgo para asma, pero sólo para el asma no acompañada de rinoconjuntivitis (18).

Conclusión

El Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC) ha supuesto un enorme avance en España para conocer la prevalencia y su evolución en el tiempo de enfermedades tales como el asma, la rinitis alérgica y el eczema atópico. Por otro lado, los datos del estudio en España han permitido establecer algunas claves que pueden ayudar a entender la evolución de esta prevalencia, no sólo en España sino a nivel mundial. Por último, el estudio ISAAC ha demostrado que es posible trabajar en equipo durante 20 años aglutinando una considerable cantidad de centros y de profesionales a lo largo y ancho de todo el país.

Bibliografía

- Grupo ISAAC España. Objetivos y métodos del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergy in Childhood). An Sist Sanit Navar 1997; 20(1):57-69.
- Mata Fernández C, Fernández-Benítez M, Pérez Miranda M, Guillén Grima F. Validation of the Spanish version of the Phase III ISAAC questionnaire on asthma. J Investig Allergol Clin Immunol 2005;15:201-10.
- Aguinaga Ontoso I, Arnedo Pena A, Bellido J, Guillén Grima F, Suárez Varela MM. Prevalencia de síntomas relacionados con el asma en niños de 13-14 años de 9 poblaciones españolas. Grupo Español del estudio ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Med Clin (Barc) 1999; 112:171-5.
- Prevalencia de síntomas sugestivos de rinitis alérgica y dermatitis atópica (Grupo Español del estudio ISAAC) An Esp Pediatr 1999; 51:369-76.
- García-Marcos L, Martínez Torres A, Batlles Garrido J, Morales Suárez-Varela M, García Hernández G, Escribano Montaner A; Grupo ISAAC Español fase II: Metodología y resultados de participación en España. An Esp Pediatr 2001;55:400-5.
- Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Blanco-Quirós A, Martínez Gimeno A, Aguinaga Ontoso I, González Díaz C, et al. Tendencia temporal en la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en niños de 13-14 años en 8 áreas Españolas entre 1993-94 y 2001-2 de acuerdo con el Estudio Internacional de Asma y Alergia en la Infancia (ISAAC). Med Clin (Barc). 2004;123:490-5.
- García-Marcos L, Quirós AB, Hernández GG, Guillén-Grima F, Díaz CG, Ureña IC, et al. Stabilization of asthma prevalence among adolescents and increase among schoolchildren (ISAAC phases I and III) in Spain. Allergy. 2004;59:1301-7.

8. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, García Hernández G, Aguinaga Ontoso I, González Díaz C, Morales Suárez-Varela M, et al. Tendencia temporal y variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de rinitis alérgica en niños de 6-7 años de 8 áreas Españolas. [Time trends and geographical variations in the prevalence of symptoms de acuerdo con el ISAAC. An Pediatr (Barc). 2005;62:229-36.
9. García-Marcos L, Suárez-Varela MM, Canflanca IM, Garrido JB, Quirós AB, López-Silverrey Varela A, et al. BCG immunization at birth and atopic diseases in a homogeneous population of Spanish schoolchildren. Int Arch Allergy Immunol 2005;137:303-9.
10. García-Marcos L, Castro-Rodríguez JA, Suarez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno AM, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12-year-old children. Pediatr Allergy Immunol 2005;16:471-7.
11. Carvajal-Urueña I, García-Marcos L, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. Variaciones geográficas en la prevalencia de síntomas de asma en niños y adolescentes Españoles. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Fase III España. Arch Bronconeumol. 2005;41:659-66.
12. García-Marcos L, Batllés-Garrido J, Blanco-Quirós A, García-Hernández G, Guillén-Grima F, González-Díaz C, et al. Influence of two different geo-climatic zones on the prevalence and time trends of asthma symptoms among Spanish adolescents and schoolchildren. Int J Biometeorol. 2009;53:53-60.
13. García-Marcos L, Garcia-Hernández G, Morales Suarez-Varela M, Batlles Garrido J, Castro-Rodriguez JA. Asthma attributable to atopy: does it depend on the allergen supply? Pediatr Allergy Immunol. 2007;18:181-7.
14. Morales Suárez-Varela M, García-Marcos L, Kogan MD, González AL, Gimeno AM, Aguinaga Ontoso I, et al. Climate and prevalence of atopic eczema in 6- to 7-year-old school children in Spain. ISAAC phase III. Int J Biometeorol. 2008;52:833-40.
15. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Fernández-Espinar JF, Bercedo-Sanz A, Aguinaga-Ontoso I, González-Díaz C, et al. Sunny hours and variations in the prevalence of asthma in schoolchildren according to the International Study of Asthma and Allergies (ISAAC) Phase III in Spain. Int J Biometeorol. 2011;55:423-34.
16. Arnedo-Pena A, García-Marcos L, Carvajal Urueña I, Busquets Monge R, Morales Suárez-Varela M, Miner Canflanca I, et al. Contaminación ambiental y síntomas recientes de asma, rinitis alérgica y eczema en escolares de 6-7 años. Arch Bronconeumol. 2009;45:224-9.
17. García-Marcos L, Canflanca IM, Garrido JB, Varela AL, Garcia-Hernandez G, Guillen Grima F, et al. Relationship of asthma and rhinoconjunctivitis with obesity, exercise and Mediterranean diet in Spanish schoolchildren. Thorax. 2007;62:503-8.
18. García-Marcos L, Arnedo Pena A, Busquets-Monge R, Morales Suárez-Varela M, García de Andoin N, Batlles-Garrido J, et al. How the presence of rhinoconjunctivitis and the severity of asthma modify the relationship between obesity and asthma in children 6-7 years old. Clin Exp Allergy 2008;38:1174-8.



0873-9781/11/42-5/S35

Acta Pediátrica Portuguesa

Sociedade Portuguesa de Pediatria

ISAAC – 20 ANOS EM PORTUGAL

Metodologia

O ISAAC integra por 4 fases. **Na fase I** (entre 1991-94) **os objetivos** principais foram: descrever a prevalência e a gravidade das doenças alérgicas em crianças que viviam em centros diferentes e fazer comparações dentro de cada país e entre países; obter medições de valores iniciais para avaliação de tendências futuras na prevalência e gravidade destas doenças; criar estruturas para a realização de futuras investigações etiológicas a nível dos factores genéticos, ambientais, estilo de vida e cuidados médicos. **Na fase II** (2000-2001) foi dada prioridade à descrição da prevalência de marcadores “objetivos” de asma e alergia em crianças que viviam em centros diferentes, para poder fazer comparações dentro de cada centro e entre centros; **na fase III** (2002-2004) foi prioritário examinar as tendências temporais da prevalência da asma e outras doenças alérgicas nos centros e países que participaram na fase I; descrever a prevalência e gravidade das doenças alérgicas em centros e países que não participaram na fase I e ainda examinar a nível individual as hipóteses que foram referidas na fase I, com base na análise etiológica subsequente e no avançar de conhecimentos adquiridos. **A fase IV**, a mais recente, foi concebida em Auckland, para através da criação de sites institucionais, se divulgar, analisar e desenvolver o Projecto em torno dos resultados obtidos durante o Estudo.

Para operacionalizar este Projecto à escala mundial estabeleceu-se uma estrutura organizacional de base com: centros participantes a nível nacional, um Coordenador Nacional; Coordenadores Regionais (à escala planetária por áreas geográficas baseadas nas regiões da OMS, e em que Portugal foi integrado no grupo de países da Western Europe) e uma Comissão Coordenadora Central (localizada no Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina e Ciências da Saúde de Universidade de Auckland – Nova Zelândia).

De acordo com os manuais do ISAAC, os centros participantes foram responsáveis por: a) preencher e enviar os documentos de registo ao Coordenador Nacional, que os enviava ao Coordenador Regional Europeu; b) obter fundos; c) obter a aprovação das Comissões de Ética locais; d) participar nas reuniões nacionais; e) executar todas as normas definidas pelo manual para envio para o Centro Coordenador de Dados Internacional de Auckland (coordenadora Innes Asher).

A base do Projecto é um questionário e um vídeo-questionário que foram traduzidos em mais de 50 idiomas de acordo com as normas do manual do ISAAC (O Funchal foi o único centro português que executou o vídeo-ques-

tionário). Nas crianças de 6-7 anos os questionários foram preenchidos pelos pais. No grupo de 13-14 anos houve auto-preenchimento. A metodologia da aplicação dos inquéritos, instruções, distribuição e recolha dos mesmos nas escolas foi objecto de formação adequada dirigida aos vários intervenientes (médicos, professores e familiares).

O manual ISAAC define as seguintes áreas principais de intervenção:

1. Desenvolvimento e administração do Projecto; 2. Objectivos das diferentes fases; 3. a) Método: descrição; registo; caracterização dos centros participantes; investigadores; selecções; tamanho na amostra dos indivíduos avaliados; intervalo de tempo; estudo de tendências. b) Desenho do estudo: pormenores dos módulos principais, vídeo-questionário, época de recolha de dados, não participação, controlo de qualidade, forma de apresentação e regras para tradução; c). Tratamento e análise dos dados: qualidade e tratamento dos dados demográficos dos questionários; forma de introdução e análise a nível nacional; 4) Instrumentos de estudo (questionários e vídeo questionários dos 6-7 e 13-14 anos); 5. Validação de instrumentos; 6. Documentos para a aprovação das Comissões de Ética; 7. Modelos de abordagem das escolas e pais; 8. Trabalho de campo; 9. Directrizes para a tradução dos questionários; 10. Forma de codificação e transferência dos dados do país para o Centro de Dados Internacional; 11. Documentos de Registo; 12. Relatório dos Centros Nacionais e directrizes pormenorizadas para os responsáveis de trabalho de campo. O tratamento dos dados obrigou durante vários anos a uma articulação permanente entre os responsáveis de cada país e o Centro Coordenador de Dados Internacional do ISAAC em Auckland.

Para um centro ser reconhecido internacionalmente e a sua análise estatística ser considerada válida teve de ser considerado um mínimo de 1000 crianças em cada grupo etário, sendo calculado o tamanho da amostra numa base de 3000 crianças por centro para análise da gravidade dos sintomas. A dimensão da amostra e as zonas de participação das escolas, bem como a mesma época do ano para a recolha dos dados, foram elementos essenciais para se fazerem as análises comparativas dos jovens nas fases I e III.

Na fase III foi introduzido ainda um questionário opcional sobre ambiente, a que os centros portugueses aderiram. Efectuado em 2002-2003 teve como objectivo caracterizar os hábitos alimentares, o estilo de vida e factores de risco a que as crianças portuguesas de 6-7 e 13-14 anos se encontravam expostas.

Questionário e questões demográficas (6-7anos)

O conteúdo do questionário é fixo

Na folha inicial estão questões sobre a nome, escola e data de nascimento do seu filho. Por favor escreva as respostas a estas perguntas no respectivo espaço.

Para todas as outras questões só é necessário marcar com um visto (✓) o quadrado certo. No caso de se enganar, faça uma cruz nesse quadrado e marque com um visto (✓) a resposta correcta. Escolha apenas uma opção, a não ser que haja indicações contrárias.

Exemplos de como marcar questionários:

Idade anos SIM NÃO

ESCOLA:
 DATA DE HOJE:
 NOME DA CRIANÇA:
 IDADE DA CRIANÇA:
 DATA DE NASCIMENTO DA CRIANÇA:

(Marque com um visto (✓) todo o resto do questionário)

O SEU FILHO É: Rapaz Rapariga

Local para questões opcionais sobre etnia

Questionário principal sobre a asma

1. O seu filho já alguma vez teve pieira ou assobios (silvos) no peito?
 SIM
 NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

2. O seu filho teve pieira ou assobios (silvos) nos últimos 12 meses?
 SIM
 NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

3. Quantas ataques de pieira teve o seu filho últimos 12 meses?
 NENHUM
 1 a 3
 4 a 12
 Mais de 12

4. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, o seu filho acordou devido à pieira?
 NUNCA
 Menos de uma noite por semana
 Uma ou mais noites por semana

5. Nos últimos 12 meses, a pieira foi suficientemente forte para limitar a conversa do seu filho a apenas uma ou duas palavras, entre duas respirações?
 SIM
 NÃO

6. Já alguma vez o seu filho teve asma?
 SIM
 NÃO

7. Nos últimos 12 meses alguma vez sentiu pieira no peito do seu filho durante a noite por causa desta lesão na pele?
 SIM
 NÃO

8. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve tosse seca à noite além da tosse associada à constipação infecciosa respiratória?
 SIM
 NÃO

Questionário principal sobre a rinite

1. Já alguma vez o seu filho teve crises de espirros, corrimento nasal, ou nariz entupido quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe?
 SIM
 NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

2. Nos últimos 12 meses, o seu filho teve crises de espirros, corrimento nasal ou o nariz entupido, quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe?
 SIM
 NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

3. Nos últimos 12 meses, esse problema de nariz foi acompanhado por olhos lacrimejantes e com comichão?
 SIM
 NÃO

4. Em qual (quais) dos últimos 12 meses, ocorreu esse problema no nariz?
 (Por favor marcar com (✓) as respostas certas)

Janeiro	Malo	Setembro
Fevereiro	Junho	Outubro
Março	Julho	Novembro
Abril	Agosto	Dezembro

5. Nos últimos 12 meses, este problema no nariz afectou as actividades diárias do seu filho? NADA
 POUCO
 MAIS OU MENOS
 MUITO

6. Já alguma vez o seu filho teve febre dos fenos?
 SIM
 NÃO

Questionário principal sobre o eczema

1. Já alguma vez o seu filho teve alterações da pele com comichão que aparecia ou desaparecia durante pelo menos 6 meses?
 SIM
 NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

2. O seu filho teve alterações da pele com comichão nos últimos 12 meses?
 SIM
 NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

3. Esta lesão da pele com comichão afectou alguma vez, qualquer uma destas partes:
 SIM
 NÃO
 as dobras dos braços, atrás dos joelhos,
 frente do tornozelo, entre as nádegas,
 à volta do pescoço, orelhas ou ombros?

4. Com que idade esta lesão da pele ocorreu pela primeira vez?
 Antes dos 2 anos
 Entre os 2-4 anos
 Com 5 anos ou mais

5. Alguma vez durante os últimos 12 meses esta comichão passou completamente?
 SIM
 NÃO

6. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, acordou o seu filho durante a noite por causa desta lesão na pele?
 Nunca nos últimos 12 meses
 Menos de uma noite por semana
 Uma ou mais noites por semana

7. Já alguma vez o seu filho teve eczema?
 SIM
 NÃO

Questionário e questões demográficas (13-14anos)

O conteúdo do questionário é flexível

Na folha inicial estão questões sobre o nome, escola e data de nascimento. Por favor escreva as respostas a estas perguntas no respectivo espaço.

Para todas as outras questões só é necessário marcar com um visto [✓] o quadrado certo. No caso de se enganar, faça uma cruz nesse quadrado e marque com um visto (✓) a resposta correcta. Escolha apenas uma opção, a não ser que haja indicações contrárias.

Exemplos de como marcar questionários:

Idade anos SIM NÃO

ESCOLA:
DATA DE HOJE:
O SEU NOME:
A SUA IDADE:
A SUA DATA DE NASCIMENTO:

[Marque com um visto [✓] todo o resto do questionário]

É DO SEXO: MASCULINO FEMININO

Local para questões opcionais sobre etnia

Questionário principal sobre a asma

1. Já alguma vez teve pieira ou assobios (silvos) no peito?
SIM
NÃO
Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6
2. Teve pieira ou assobios (silvos) nos últimos 12 meses?
SIM
NÃO
Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6
3. Quantos ataques de pieira teve últimos 12 meses?
NENHUM
1 a 3
4 a 12
Mais de 12
4. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, acordou devido à pieira?
NUNCA
Menos de uma noite por semana
Uma ou mais noites por semana
5. Nos últimos 12 meses, a pieira foi suficientemente forte o impedir de dizer mais que uma ou duas palavras entre duas respirações?
SIM
NÃO
6. Já alguma vez teve asma?
SIM
NÃO
7. Nos últimos 12 meses sentiu pieira durante ou depois de fazer exercício?
SIM
NÃO
8. Nos últimos 12 meses, teve tosse seca à noite sem ar a tosse associada à constipação ou infecção no peito?
SIM
NÃO

Questionário principal sobre a rinite

Todas as questões abordam problemas que ocorrem quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe

1. Já alguma vez teve crises de espirros, pinga no nariz ou nariz entupido quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe? SIM
NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

2. Nos últimos 12 meses, teve crises de espirros, corrimento nasal ou o nariz entupido, quando NÃO ESTÁ constipado ou com gripe?
SIM
NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

3. Nos últimos 12 meses, esse problema de nariz foi acompanhado por olhos lacrimejantes e com comichão
SIM
NÃO

4. Em qual (quais) dos últimos 12 meses, ocorreu esse problema no nariz?

[Por favor marcar com [✓] as respostas certas]

Janeiro	Mai	Setembro
Fevereiro	Junho	Outubro
Março	Julho	Novembro
Abril	Agosto	Dezembro

5. Nos últimos 12 meses, este problema no nariz afectou-lhe as suas actividades diárias?
NADA
POUCO
MAIS OU MENOS
MUITO

6. Já alguma vez teve febre dos ferros?
SIM
NÃO

Questionário principal sobre o eczema

1. Já alguma vez teve lesões na pele com comichão que apareciam e desapareciam durante pelo menos 6 meses?
SIM
NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

2. Teve lesões na pele com comichão nos últimos 12 meses?
SIM
NÃO

Se respondeu "NÃO" por favor passe à questão 6

3. Essa lesão com comichão afectou alguma vez, qualquer destas zonas do corpo:
as dobras dos braços, atrás dos joelhos,
frente do tornozelo, entre as nádegas,
à volta do pescoço, orelhas ou ombros?
SIM
NÃO

4. Alguma vez durante os últimos 12 meses esta comichão passou completamente?
SIM
NÃO

5. Nos últimos 12 meses, quantas vezes, em média, acordou a meio da noite por causa da comichão?
Nunca nos últimos 12 meses
Menos de uma noite por semana
Uma ou mais noites por semana

6. Já alguma vez teve eczema?
SIM
NÃO

Resultados

A. Resultados comparativos entre fases I e III

A dimensão das amostras das fases I e III permitiu coligir uma enorme quantidade de informação, objecto de várias apresentações e publicações e da qual extraímos apenas alguns resultados mais significativos. Eles demonstraram, através da análise dos questionários válidos, o aumento da prevalência da maioria das doenças alérgicas nas crianças portuguesas no período do Estudo ISAAC entre as fase I e III.

Foram, nesta pequena abordagem de resultados apenas salientadas as diferenças estatisticamente mais significativas encontradas entre as duas fases, remetendo-se para a leitura das tabelas uma observação mais completa.

- Global

	FASE I 1994-1995	FASE III 2001-2002
População Inquirida	6-7 anos	
Área abrangida	Lisboa Portimão Madeira	
Número de escolas	207	205
Inquiridos na análise	5198 (49%) Sexo masculino	5376 (49,5%) Sexo masculino

Da comparação entre populações inquiridas (Tabela 1 - anexo) salienta-se que as crianças que tiveram asma pelo menos uma vez, em 2002 eram de 9,4%, e em 1995 11%. Existiam diferenças significativas de aumento da prevalência de pieira, rinite e eczema entre as populações estudadas nas fases I e III que em 2002 apresentavam percentagens de 28,1%, 29% e 14,1% respectivamente.

No que se refere à doença activa (sintomas nos últimos 12 meses) de referir um aumento significativo de prevalência da rinite entre as fase I e III (24% em 2002). (Tabela 2 – anexo)

	FASE I 1994-1995	FASE III 2001-2002
População Inquirida	13-14 anos	
Área abrangida	Lisboa Portimão Madeira Porto Coimbra	
Número de escolas	84	118
Inquiridos na análise	11427 (47,1%) Sexo masculino	11815 (47,9%) Sexo masculino

Das populações inquiridas que tiveram pelo menos uma vez asma, rinite e eczema havia um aumento significativo da prevalência entre o período 1994-95 e 2001-02 atingindo valores de 14,7% de asma, 37,1% de rinite e 12,7% de eczema em 2002 (Tabela 3 – anexo).

Nas populações que tiveram doença activa, sintomas nos últimos 12 meses, houve um aumento significativo de jovens com pieira (asma) 11,8% e com rinite 26,5% respectivamente, em 2002 (Tabela 4 – anexo).

- Por Centros

Comparando os resultados dos inquéritos efectuados nas escolas dos diferentes Centros Regionais no que se refere a aos sintomas nos últimos 12 meses e entre as fases I e III, salientam-se:

	FASE I 1994-1995	FASE III 2001-2002
Lisboa	6-7 anos: aumento significativo de sintomas de rinite (26,2% em 2002) (Tabela 5 – anexo)	13-14 anos: aumento significativo em 2002 dos sintomas de pieira (asma) (14,6%), rinite (29%) e lesões da pele (eczema) (9,4%) (Tabela 6 – anexo)
Funchal	6-7 anos: diminuição significativa dos sintomas de pieira entre 1995 (14,5%) para 2002 (11%) (Tabela 7 – anexo)	13-14 anos: não houve aumentos significativos em 2002 mantendo-se estabilizados no intervalo de 7 anos a prevalência dos principais sintomas e doenças (Tabela 8 – anexo)

Portimão	6-7 anos: aumento significativo da prevalência de rinite em 2002 (23,1%) e dos sintomas cutâneos (eczema) (12,1%) (Tabela 9 – anexo)
	13-14 anos: aumento significativo das lesões cutâneas (eczema) (7,7%) (Tabela 10 – anexo)
Porto	13-14 anos: aumento significativo em 2002 da prevalência de sintomas de asma (13,1%) e de rinite (31,6%) (Tabela 11 – anexo)
Coimbra	13-14 anos: aumento significativo em 2002 da prevalência dos sintomas de asma (10,7%) (Tabela 12 – anexo)

Os resultados da progressão das principais doenças alérgicas, num intervalo médio de 7 anos, revelaram-se consistentes e de acordo com a tendência mundial, sendo o sintoma pieira na adolescência considerado como asma.

A diminuição da prevalência num intervalo de 7 anos entre os grupos etários de 6-7 e 13-14 anos foi pontual podendo estar relacionada com uma melhor identificação dos sintomas em particular no diagnóstico da asma.

B. Inquérito sobre ambiente e estilo de vida

O inquérito sobre ambiente e estilo de vida efectuado durante a fase III (2002) envolveu 10.638 adolescentes (13-14 anos) dos Centros de Lisboa, Porto, Portimão, Funchal, Coimbra, Açores (Ponta Delgada) e Alentejo (Évora) (48% sexo masculino). Por outro lado, as 7846 crianças inquiridas (grupo 6-7 anos) eram oriundas dos centros de Lisboa, Porto, Funchal e Portimão (sexo masculino 49,7%). Foram analisados os seguintes parâmetros: alimentação (incluindo aleitamento materno), actividade física, utilização de combustível doméstico, medicamentos (paracetamol e antibióticos), situação familiar e ambiente tabágico.

Numa análise global, (Tabelas 13 e 14 – anexos) verificou-se que nos hábitos alimentares dos adolescentes de 13-14 anos, existe uma redução da ingestão regular de alimentos em todos os itens, excepto no “fast-food” que aumentava substancialmente, quando comparada com o grupo dos 6-7 anos. O aleitamento materno no grupo de 6-7 anos foi de 78,5%.

Sobre a actividade física, realce para o número de horas que os adolescentes (13-14 anos) passavam em média junto a televisão (e computador): 31,3% entre 3 e 5 horas diárias, comparativamente com o menor número de adolescentes que desempenhavam uma actividade física intensa, mais de 3 vezes por semana (25,5%).

Quanto ao combustível utilizado em casa, em 2002 nos grandes centros urbanos o gás para cozinhar (mais de 80%) e a electricidade para aquecimento (mais de 59%) foram a grande referência.

Sobre os medicamentos utilizados até ao 1.º ano de vida, o paracetamol foi consumido por 79,3%, e os antibióticos por 54% das crianças.

No que concerne à escolaridade familiar, destaca-se o aumento do número de mães com ensino secundário no grupo das crianças de 6-7 anos (47,4%), comparativamente com o grupo dos adolescentes de 13-14 anos (32%).

De valorizar também a grande percentagem de adolescentes que tinha contacto com um cão em casa nos últimos 12 meses (49,3%). Finalmente, sobre ambiente tabágico, em 2002 havia cerca de 43% de pais fumadores.

Na comparação entre Centros individualmente, que não é apresentada neste suplemento, e no que se refere à ingestão de alimentos no grupo de 6-7 anos houve uma diferença significativa entre Centros, com maior consumo de carne no distrito de Lisboa, de cereais (pão) no Porto, e leite em Lisboa e Portimão. O maior consumo de medicamentos registou-se na Madeira e de tabaco pelos pais no Porto (Relatório ISAAC fase III).

No grupo dos 13-14 anos o maior consumo de carne encontrava-se no distrito de Coimbra, peixe e fast-food no Funchal, pão e leite nos Açores. Os adolescentes de Lisboa e Portimão eram os que ficavam mais tempo em frente da televisão e do computador e os de Coimbra os que praticavam mais actividade física. Neste grupo etário os pais que mais fumavam, em percentagem, encontravam-se em Ponta Delgada (Relatório ISAAC fase III).

Quanto à altura média dos adolescentes quer do sexo masculino quer feminino a mais baixa era a da Madeira em oposição ao Porto, em que a altura média era a mais alta (Relatório ISAAC fase III).

Finalmente, quanto à obesidade média dos adolescentes, não existiam diferenças significativas entre a obesidade média de jovens do sexo masculino, ao contrário do que acontecia no sexo feminino em que a obesidade média era maior em Portimão por oposição com a obesidade média mais baixa dos jovens do Funchal (Relatório ISAAC fase III).

ISAAC Fase II na região da Grande Lisboa

Mário Morais de Almeida

Presidente da Sociedade Portuguesa de Alergologia e Imunologia Clínica (SPAIC)

Definição de factor de risco (segundo Fletcher e colaboradores. Clinical Epidemiology. 3rd. Ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1996): atributo individual, ou uma determinada exposição, que está positiva ou negativamente associada com a ocorrência de uma doença, servindo para ... prever a doença, ... determinar a etiologia da doença, ... diagnosticar a doença ou para ... prevenir a doença.

Compreender e abordar uma doença, passa por conhecer as suas taxas e condicionantes, nomeadamente os seus factores de risco. As extrapolações de casuísticas de outras sociedades, se importantes e enriquecedoras, não nos devem dispensar de conhecer detalhadamente a nossa realidade. Se podermos usar instrumentos e metodologias validadas de amplo uso internacional, então conseguimos comparar os nossos resultados com os de outros, e assim compreender diferenças e identificar riscos. Esta foi a principal riqueza da colaboração em estudos de âmbito mundial como no *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC), de que Lisboa foi o centro seleccionado para a aplicação da sua Fase II. Para além da equipa de investigação (Mário Morais de Almeida, Susana Marinho, Susana Piedade, Teresa Almeida, Graça Sampaio, Ana Romeira, Carlos Braga, Ângela Gaspar, José Rosado Pinto), a participação da equipa do Programa de Educação para a Saúde, do Ministério da Educação, dos conselhos directivos e dos professores envolvidos, revelaram-se factores essenciais para o êxito do projecto.

O ISAAC foi concebido de forma a poder estudar mundialmente a prevalência das doenças alérgicas em idade pediátrica, avaliando a sua variação ao longo do tempo, contado com a participação de mais de 60 países. Os resultados da fase I do estudo demonstraram que a prevalência internacional da asma em idade escolar variava de menos de 2% até mais de 30%.

Portugal ocupava uma posição intermédia, com cerca de 13% (6/7 anos) e de 9% (13/14 anos), sendo as prevalências mais elevadas encontradas no Reino Unido, na Nova Zelândia e na Austrália, e as mais baixas no Leste Europeu e na Ásia.

Correlacionando os resultados obtidos durante a fase I e a fase III deste estudo (repetição da mesma metodologia com o intervalo de cerca de 7 anos), verificou-se um acréscimo estatisticamente significativo na prevalência dos sintomas de rinite alérgica e de eczema atópico, em ambos os grupos etários, e de asma entre os adolescentes. Os maiores incrementos da prevalência de asma verificaram-se nas cidades portuguesas com maior população: Lisboa e Porto.

Se é clara a evidência de que a rinite, a asma e eczema atópico se encontram frequentemente associados, a natureza desta ligação não está ainda totalmente esclarecida. Estudos recentes, efectuados em adultos e em idade pediátrica, identificaram a rinite como um dos principais factores de risco independentes para a expressão de asma, bem como para a persistência dos sintomas, ficando por esclarecer se a asma representa uma progressão natural daquela que será uma doença única da via aérea. A influência da rinite seria ainda superior à do eczema atópico, classicamente considerado intimamente implicado na expressão de asma.

Mas se o ISAAC permitiu avanços significativos no conhecimento epidemiológico das doenças alérgicas pediátricas, tornava-se imperioso efectuar uma fase do estudo vocacionada para o estudo da prevalência da sintomatologia alérgica bem como dos factores de risco associados. Surgiu assim a Fase II do estudo, em que, através da aplicação de um modelo de regressão logística múltipla a um extenso questionário, foi possível estudar factores de risco, em particular para a expressão de asma, em amostras randomizadas de crianças a frequentarem o último ano do ensino básico. Lisboa foi um dos 25 centros europeus participantes.

C. Resultados comparativos entre centros mundiais

Os resultados dos principais centros portugueses do ISAAC: Lisboa, Porto, Funchal, Portimão e Coimbra foram apresentados em dezenas de publicações internacionais (ver publicações de referência).

Durante o ano de 2001, com a colaboração do Ministério da Educação (Programa da Educação para a Saúde), efectuou-se a randomização de 40 escolas da área metropolitana de Lisboa, permitindo incluir 1045 crianças, com idades compreendidas entre os 9 e os 11 anos, com uma média etária de 9.8 anos e rácio masculino / feminino de 1. Foram preenchidos pelos pais destas crianças inquéritos normalizados de auto-preenchimento, segundo a metodologia proposta para esta fase do estudo ISAAC.

Procedeu-se então ao tratamento estatístico dos dados obtidos por análise das respostas aos inquéritos, através de um modelo de regressão logística múltiplo (SPSS-PC).

Os detalhes das metodologias normalizadas a que se recorreu, incluindo o modelo estatístico de regressão múltipla, foram anteriormente publicados.

A análise das respostas permitiu encontrar as prevalências discriminadas na tabela 1 (%).

Tabela 1 – Prevalência de doenças alérgicas na criança em idade escolar (Grande Lisboa)

	Asma	Rinite	Eczema
Diagnóstico cumulativo ("teve alguma vez")	37,6%	36,5%	22,9%
Diagnóstico actual ("sintomas no último ano")	15,7%	30,7%	17,4%

Se 15,7% da amostra referia sintomas de sibilância recorrente no último ano, em apenas 12,4% da amostra o diagnóstico de asma tinha sido colocado por um clínico e em apenas 3,1% existia o diagnóstico prévio de "febre dos fenos", o que demonstra bem a falta de adaptação desta terminologia à nossa população, o qual deverá excluído da nomenclatura médica; a 22,9% da amostra tinha sido diagnosticado eczema.

É de salientar que 41,9% das crianças referiam clínica de pelo menos uma doença alérgica no último ano (asma e/ou rinite e/ou eczema).

As crianças do sexo masculino apresentaram com maior frequência o diagnóstico de asma e de rinite e de pelo menos uma doença alérgica (cumulativo e no último ano – $p < 0.03$), não se encontrando diferenças de género quanto ao diagnóstico de eczema, ou das queixas de asma induzida pelo esforço. Assim, é de salientar, que nas crianças deste grupo etário residentes na região de Lisboa, uma percentagem muito significativa encontrava-se afectada por sintomas compatíveis com doenças alérgicas em actividade, certamente interferindo com as suas actividades quotidianas. O género masculino, em crianças pré-pubertárias, apresentou uma maior prevalência de doenças alérgicas, com excepção dos quadros de expressão cutânea.

Adicionalmente pretendia-se também fazer uma correlação com os resultados obtidos na mesma região durante a Fase I do estudo ISAAC pois, quando se considera a idade pediátrica, existe frequentemente a convicção de que a história natural da patologia alérgica é extremamente favorável, verificando-se um decréscimo da expressão de doenças activas no final da infância; assiste-se então a um deficiente controlo da clínica e das alterações fisiopatológicas subjacentes baseado na crença que atribui um bom prognóstico à evolução das doenças alérgicas em idade pediátrica.

Em 1995 (Fase I), na região de Lisboa, foram respondidos 2115 inquéritos por pais de crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 7 anos (120 escolas participantes). Em ambas as amostras o *ratio* M/F foi de 1/1.

Na tabela 2, encontram-se expressas as prevalências de sintomas no último ano (%), observando-se variações com significado estatístico para todas as entidades clínicas consideradas, sendo as taxas consistentemente superiores na avaliação de 2001.

Tabela 2 – Comparação das populações inquiridas com sintomas de asma, rinite ou eczema no último ano na Grande Lisboa

Fase do estudo ISAAC	N	Asma	Rinite	Rino-conjuntivite	Eczema
Fase I (1995)	2115	12,8%	22,9%	8,6%	16,19%
Fase II (2001)	1045	15,7%	30,7%	13,0% ¹	7,4%
		p=0,02	P<0,0001	p<0,001	p=0,04

Valorizando o impacto dos sintomas no último ano, para além da maior prevalência de sintomas actuais, verificou-se maior gravidade na avaliação da Fase II: >4 crises/ano - 3.4 para 4.2%; > 12 crises/ano - 0.7 para 1%; acordar por pieira uma ou mais noites por semana - 2.8 para 3.3%; rinite afectou muito as actividades diárias - 0.8 para 1.4%, todas estas diferenças com significado estatístico (p<0,05).

Com base nestes resultados, podemos afirmar que existe uma tendência para uma ainda maior expressão de doenças alérgicas no final da infância, relacionando-se igualmente com quadros mais graves, salientando o significativo impacto social destas doenças e contrariando posturas negligentes que relacionam a alergia pediátrica com um muito bom prognóstico, independentemente de uma intervenção terapêutica visando o controlo destas patologias crónicas. Assume particular relevância os aumentos verificados nas prevalências relacionadas com a alergia nasal.

Finalmente, importa reflectir que os factores de risco da asma podem estar ligados ao hospedeiro (genética, raça, género,...) ou ao ambiente (infecções, dieta, alergénios, poluentes,...). Estudar estes factores obriga também a referir qual o perfil de doentes em consideração, nomeadamente quanto a atributos como seja a gravidade. Amostras de asmáticos incluídos em consultas de referência traduzem uma gravidade superior à encontrada na população geral, o que poderá condicionar os resultados na avaliação de factores de risco. Como referido, nesta fase do estudo ISAAC identificou-se uma prevalência de asma activa ("sintomas último ano") de 15.7%; a maioria destas crianças (cerca de 70%) tinha asma ligeira, referindo cerca de 20% asma moderada e menos de 10% asma grave.

Salienta-se ainda que na Fase II, 7% dos asmáticos avaliados tiveram pelo menos um internamento hospitalar por asma no último ano, sendo esta situação agravada pela co-existência de rinite.

A avaliação de factores de risco relacionados com a clínica de asma, em termos cumulativos ou no último ano, foi abordada através de uma exaustiva lista de factores identificados e descritos na literatura.

Pela realização de análise de regressão logística, foram identificados neste estudo os seguintes factores de risco independentes para o diagnóstico cumulativo de sibilância recorrente / asma até à idade escolar: história pessoal de rinite alérgica, contacto com gato fora de casa no primeiro ano de vida, história materna de doença alérgica, asma brônquica e/ou rinite alérgica, história pessoal de eczema atópico, sexo masculino e frequência de infantário antes dos 12 meses de vida (tabela 3). Foram excluídas como factores de risco para o diagnóstico de asma, diferentes variáveis como a prematuridade, o peso ao nascer, a posição na fratria, a climatização e humidade na habitação, localização da mesma (urbana, suburbana ou rural), doenças infecciosas anteriores, aleitamento materno, entre muitos outros atributos.

É de referir que no quarto de dormir dos asmáticos tinham sido efectuadas mais frequentemente medidas de controlo ambiental, sendo as diferenças com significado estatístico apenas na actualidade (p=0,017) e não no primeiro ano de vida (p=0,2)

Tabela 3 – Factores de risco para diagnóstico cumulativo de asma em idade escolar (modelo de regressão logística múltipla)

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
Diagnóstico pessoal de rinite	4,3 (3,2-5,8)	P<0,001
Contacto com gato fora casa no 1º ano de vida	2,3 (1,4-3,8)	P=0,001
História materna de asma	1,9 (1,1-3,3)	P=0,017
História materna de rinite	1,7 (1,1-2,5)	P=0,011
Diagnóstico pessoal de eczema	1,6 (1,2-2,3)	P=0,006
Sexo masculino	1,6 (1,2-2,1)	P=0,002
Mãe fumadora no 1º ano de vida	1,4 (1,0-2,0)	P=0,04
Frequência do infantário no 1º ano de vida	1,4 (1,0-1,9)	P=0,04

No que respeita à existência de queixas de asma no último ano, apenas foram identificados como factores de risco independentes a história pessoal de rinite e de eczema, apresentando no entanto *Odds ratio* significativamente diferentes (tabela 4).

Tabela 4 – Factores de risco independentes para diagnóstico de asma actual em idade escolar (modelo de regressão logística múltipla)

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
Diagnóstico pessoal de rinite	7,5 (5,1-11,0)	p<0,001
Diagnóstico pessoal de eczema	1,9 (1,2-2,8)	p=0,004

No entanto quando se correlacionaram os dados referentes aos asmáticos com queixas mais graves (identificados pela ocorrência de mais de 4 crises graves no último ano e/ou internamento hospitalar no último ano), o tabagismo passivo, relacionado com os hábitos maternos no último ano, assumiu-se como o único factor de risco significativo (tabela 5).

Tabela 5 – Factor de risco independente para a gravidade da asma activa (modelo de regressão logística múltipla)

Factor de risco	Odds ratio (IC 95%)	P
Mãe fumadora actual	2,0 (1,0-3,9)	P=0,04

Estes resultados realçam bem a importância do reconhecimento de que existem diferentes factores de risco, quer para o diagnóstico de sibilância recorrente / asma (cumulativo ou actual), quer para a sua gravidade, sendo alguns deles moduláveis.

Medidas de controlo de algumas exposições particulares (ex. tabagismo) podem ter impacto, não só sobre esta doença e sua gravidade, como em várias outras situações como será o caso das infecções respiratórias, da doença pulmonar crónica obstrutiva, das doenças cardiovasculares ou mesmo de neoplasias.

Nesta amostra randomizada de população pediátrica, confirmou-se a rinite como o principal factor de risco independente para a ocorrência de asma, actual ou passada. O diagnóstico precoce e o controlo desta doença alérgica, de elevada prevalência também neste grupo etário, serão portanto, factores determinantes e imprescindíveis na prevenção da asma. A atitude, face ao diagnóstico de rinite na criança, deverá ser sempre activa, não só através da instituição das diferentes medidas terapêuticas disponíveis, nomeadamente do controlo ambiental, da terapêutica farmacológica e/ou imunoterapia específica, como também através da vigilância de queixas sugestivas de asma de forma a garantir uma intervenção precoce.

Finalmente, nesta amostra de crianças asmáticas seleccionadas com base populacional, para além do risco genético, não foram identificados factores de risco ambientais tradicionalmente associados à expressão da doença. No entanto quando se correlacionaram os dados referentes aos asmáticos com queixas mais graves, já a exposição tabágica se assumiu como um factor de risco significativo, isto é, sendo possível identificar factores de risco para a expressão clínica e outros para a sua gravidade, sendo de insistir na influência que medidas educacionais, desde a idade pediátrica, como a sensibilização para o risco da exposição ao fumo de tabaco ou aos alergénios e a importância do diagnóstico precoce, podem ter na qualidade de vida da população cada vez mais atingida pelo impacto destas doenças crónicas.

São inúmeros os efeitos da exposição tabágica na criança, alguns dos quais estão actualmente bem documentados. Foi demonstrado que as crianças sujeitas a exposição tabágica no seu domicílio, têm um risco acrescido de: doença neonatal, sendo factor de risco para a síndrome da morte súbita infantil; doença do ouvido médio, incluindo otite média aguda e efusão persistente do ouvido médio; doença respiratória aguda e crónica, incluindo aumento de sintomas respiratórios, como tosse, sibilância e infecções respiratórias, aumento da hiperreactividade brônquica e redução da função pulmonar, sendo factor de risco para novos casos de asma e exacerbação dos sintomas de asma quando esta já existe. O tabagismo materno tem um papel preponderante tal como identificámos neste estudo, devido ao maior tempo de permanência da mãe em casa e com a criança nos primeiros anos de vida.

Terminaríamos com um agradecimento especial às crianças e às suas famílias que, pela sua inestimável colaboração, tornaram possível a realização deste estudo. É por elas e para elas que investigamos.

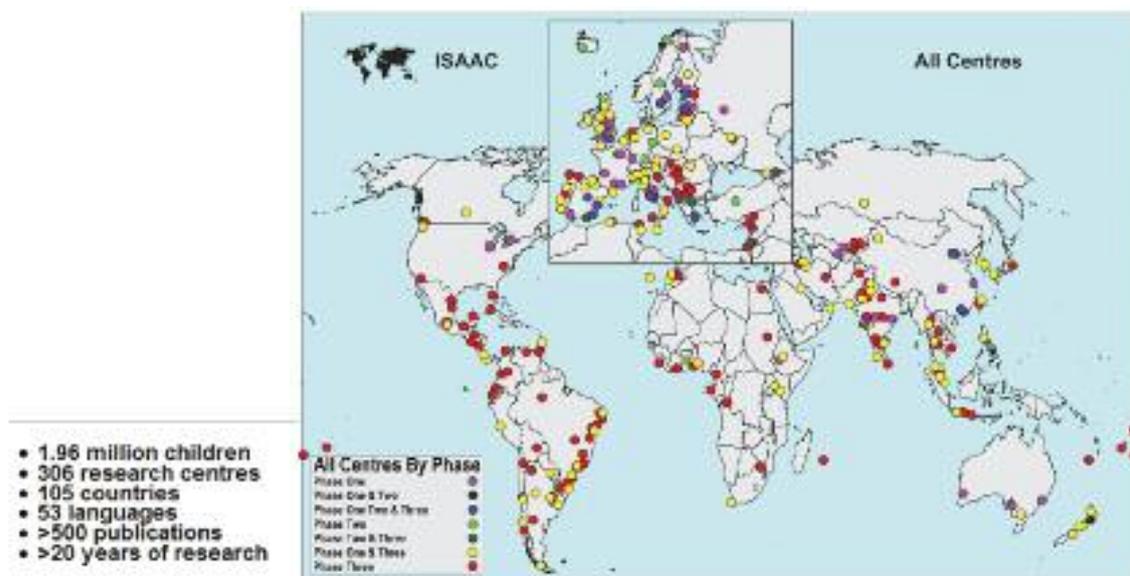
Considerações Finais

Durante 20 anos o Estudo ISAAC atingiu uma dimensão planetária. Estão referenciados até agora pelo Centro de Dados em Auckland (NZ) 522 publicações do ISAAC, 476 artigos originais, treze manuais e sobretudo um inúmero conjunto de dados oriundos de 306 centros de 105 países. A dimensão do Projecto fez com que o estudo ISAAC entrasse no Guinness Book recentemente.

Através do ISAAC, são apresentadas às comunidades científicas e políticas nacionais e internacionais, propostas concretas que visam a identificação e o

combate aos factores de risco, a redução do elevado número de crianças alérgicas e a melhoria da sua qualidade de vida.

À dimensão nacional, o trabalho desenvolvido em reuniões científicas, publicações, ensaios ou teses académicas tiveram e ainda terão, no futuro, o estudo ISAAC como referente. O que se apresenta neste suplemento da Acta Pediátrica Portuguesa é apenas uma pequena resenha informativa, mas obrigatória, do muito que já foi feito, numa lógica de serviço à comunidade, por todos os seus intervenientes, e em particular pelas largas dezenas de milhares de jovens que nele participaram directamente.



Fonte: <http://isaac.auckland.ac.nz/story/index.html>

Publicações de Referência

Apresentamos algumas das principais publicações de referência do ISAAC. Sublinhe-se que, em muitos textos referentes às Fases I e III, se encontram integrados os resultados dos centros portugueses.

A. ISAAC Fase I

1) Documentos preparatórios

ISAAC Phase One Manual. 2nd ed. Auckland and Munster: ISAAC Steering Committee, 1993.

Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, Bauman A, Young L, Gluyas P, Ruffin D, Crane J, Beasley R. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J* 1993; 6: 1455-61.

Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Stewart AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.

Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Robertson C, Shah J, Stewart A, von Mutius E, Williams H. Worldwide Variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997; 8(4): 161-76.

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The Lancet* 1998; 351(9111): 1225-32.

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998; 12(2): 315-335.

Williams H, Robertson C, Stewart A, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, Asher MI, Beasley R, Björkstén B, Burr M, Clayton T, Crane J, Ellwood P, Keil U, Lai C, Mallol J, Martinez F, Mitchell E, Montefort S, Pearce N, Shah J, Sibbald B, Strachan D, von Mutius E and Weiland S. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103(1 Pt 1): 125-38.

2) Publicações de referência

von Mutius E. Epidemiology of asthma: ISAAC—International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 1996; 7(9 Suppl): 54-6.

Asher MI, Weiland SK on behalf of the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy* 1998; 28 Suppl 5: 52-66.

Mallol J, Asher MI, Williams H, Clayton T, Beasley R. ISAAC findings in children aged 14 years: an overview. *Allergy Clin Immunol Int* 1999; 11: 176-82.

Weiland SK, von Mutius E, Husing A, Asher MI, on behalf of the ISAAC Steering Committee. Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe. *Lancet* 1999; 353(9169): 2040-1.

von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, von Ehrenstein O, Björkstén B, Weiland S, on behalf of the ISAAC Steering Committee. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and eczema. *Thorax* 2000; 55(6): 449-453.

Pearce N, Sunyer J, Cheng S, Chinn S, Björkstén B, Burr M, Keil U, Anderson HR, Burney P, on behalf of the ISAAC Steering Committee and the European Community Respiratory Health Survey. Comparison of asthma prevalence in the ISAAC and the ECRHS. *Eur Respir J* 2000; 16(3): 420-6.

Lai C, Pearce N. The contribution of ISAAC to the understanding of asthma. *Leukotriene Res & Clin Rev* 2001; 2: 1-4.

Anderson HR, Polonieccki JD, Strachan DP, Beasley R, Björkstén B, Asher MI and the ISAAC Phase One Study Group. Immunization and symptoms of atopic disease in children: Results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Publ Health* 2001; 91(7): 1126-9.

Ellwood P, Asher MI, Björkstén B, Burr M, Pearce N, Robertson CF, and the ISAAC Phase One Study Group. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptom prevalence: An ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. *Eur Respir J* 2001; 17(3): 436-443.

Mitchell EA, Stewart AW, on behalf of the ISAAC Phase One Study Group. The ecological relationship of tobacco smoking to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur J Epidemiol* 2001; 17(7): 667-73.

Stewart AW, Mitchell EA, Pearce N, Strachan DP, Weiland SK on behalf of the ISAAC Steering Committee. The relationship of per capita gross national product to the prevalence of symptoms of asthma and other atopic diseases in children (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2001; 30: 173-9.

Beasley R, Ellwood P, Asher I. International patterns of the prevalence of pediatric asthma the ISAAC program. *Pediatr Clin North Am* 2003; 50(3): 539-53. Copyright© Elsevier 2003.

Burr ML, Emberlin JC, Treu R, Cheng S, Pearce NE and the ISAAC Phase One Study Group. Pollen counts in relation to the prevalence of allergic rhinoconjunctivitis, asthma and atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Clin Exp Allergy* 2003; 33(12): 1675-80.

Crane J, Mallol J, Beasley R, Stewart A, Asher MI, on behalf of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase I study group. Agreement between written and video questions for comparing asthma symptoms in ISAAC. *Eur Respir J* 2003; 21(3): 455-61.

Foliaki S, Kildegaard Nielsen S, Björkstén B, von Mutius E, Cheng S, Pearce N, and the ISAAC Phase I Study Group. Antibiotic sales and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Int J Epidemiol* 2004; 33(3): 558-63.

Weiland SK, Hüsing A, Strachan, Rzehak P, Pearce N, and the ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004; 61(7): 609-15.

Anderson HR, Gupta R, Kapetanakis V, Asher MI, Clayton T, Robertson CF, Strachan DP and the ISAAC Steering Committee. International correlations between indicators of prevalence, hospital admissions and mortality for asthma in children. *Int J Epidemiol* 2008; 37(3):573-82.

Anderson HR, Ruggles R, Pandey KD, Kapetanakis V, Brunekreef B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK. Ambient particulate pollution and the world-wide prevalence of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in children: Phase One of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Occup Environ Med* 2010; 67(5): 293-300. doi:10.1136/oem.2009.048785. epub: 9 October 2009.

Asher MI, Stewart AW, Mallol J, Montefort M, Lai CKW, Ait-Khaled N, Odhiambo J, and the ISAAC Phase One Study Group. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? A review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respiratory Research* 2010; 11(8).

B. ISAAC Fase II

1) Documentos preparatórios

ISAAC, Phase II Modules. Münster, Germany. May 1998.

von Mutius E, Weiland SK, Keil U and the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): study design and methods of phase II. *Allergologie* 1999; 22(5):283-288.

Weiland SK, von Mutius E, Keil U and the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale methods and outlook. *Allergologie* 1999; 22(5):275-282.

Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Resp J* 2004; 24(3): 406-12.

2) Publicações de referência

Weinmayr G, Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Buchele G, Cookson WO, García-Marcos L, Gotua M, Gratzou C, van Hage M, von Mutius E, Riiikjäär MA, Rzehak P, Stein RT, Strachan DP, Tsanakas J, Wickens K, Wong GW and the ISAAC Phase Two Study Group. Atopic sensitization and the international variation of asthma symptom prevalence in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(6): 565-74.

Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, Rzehak P, Abramidze T, Annesi-Maesano I, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, von Mutius E, Pistelli R, Strachan DP; the ISAAC Phase Two Study Group. International variation in prevalence of rhinitis and its relation with sensitization to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008; 32: 1250-1261.

Gehring U, Strikwold M, Schram-Bijkerk D, Weinmayr G, Genuneit J, Nagel G, Wickens K, Siebers R, Crane J, Doekes G, Di Domenico Antonio R, Nilsson L, Pritanji A, Sandin A, El-Sharif N, Strachan D, van Hage M, von Mutius E, Brunekreef B, and the ISAAC Phase Two Study Group. Asthma and allergic symptoms in relation to house dust endotoxin: Phase Two of the International Study on Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II). *Clin Exp Allergy* 2008; 38: 1911-1920.

Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Garcia-Marcos L, Strachan DP, the ISAAC Phase Two Study Group. Effect of diet on asthma and allergic sensitisation in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax* 2010; 65(6): 516-522 doi:10.1136/thx.2009.128256.

Buchele G, Genuneit J, Weinmayr G, Björkstén B, Gehring U, von Mutius E, Pritanji A, Stein RT, Addo-Yobo EO, Priftis KN, Shah JR, Forastiere F, Svabe V, Crane J, Nystad W, García-Marcos L, Saraçlar Y, El-Sharif N, Strachan DP and the ISAAC Phase Two Study Group. International Variations in Bronchial Responsiveness in Children: Findings From ISAAC Phase Two. *Pediatr Pulmonol* 2010; 45(8): 796-806.

C. ISAAC Fase III

1) Documentos preparatórios

Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW on behalf of the ISAAC Steering Committee and the ISAAC Phase Three Study Group. ISAAC Phase Three Manual. Auckland. July 2000. ISBN 0-473-06910-5.

Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW and the ISAAC Steering Committee. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Phase Three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9(1): 10-6.

2) Publicações de referência

Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CKW, Strachan DP, Weiland SK, Williams H, and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *The Lancet* 2006; 368(9537): 733-743.

Pearce N, Ait-Khaled N, Beasley R, Mallol J, Keil U, Mitchell E, Robertson C, and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide trends in the prevalence of asthma symptoms: phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2007; 62(9): 758-66.

Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, and the ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol* 2008; 19(2): 110-24.

Williams H, Stewart A, von Mutius E, Cookson B, Anderson HR and the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase One and Three Study groups. Is eczema really on the increase worldwide? *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121(4): 947-54.

Beasley R, Clayton T, Crane J, von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, Stewart A, for the ISAAC Phase Three Study Group. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from Phase Three of the ISAAC programme. *Lancet* 2008; 372(9643): 1039-48.

Ait-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, Ellwood P, Montefort S, Shah J, and the ISAAC Phase Three Study Group. Global map of the prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009; 64: 123-148.

Lai CKW, Beasley R, Crane J, Foliaki S, Shah J, Weiland S, and the ISAAC Phase Three Study Group. Global variation in the prevalence and severity of asthma symptoms: Phase Three of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Thorax* 2009; 64: 476-483. Epub 2009 Feb22.

Odhiambo J, Williams H, Clayton T, Robertson C, Asher MI, and the ISAAC Phase Three Study group. Global variations in prevalence of eczema symptoms in children from ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;124(6):1251-8.

Brunekreef B, Stewart AW, Anderson HR, Lai CKW, Pearce NE, and the Phase Three Study Group. Self Reported Truck Traffic on the Street of Residence and Symptoms of Asthma and Allergic Disease: A Global Relationship in ISAAC Phase Three. *Environ Health Perspect* 2009; 117(11): 1791-98. Epub July 2009. doi:10.1289/ehp.0800467.

Foliaki S, Pearce N, Björkstén B, Mallol J, Montefort S, von Mutius E and the ISAAC Phase Three Study Group. Antibiotic use in infancy and risk of symptoms of asthma, rhinoconjunctivitis and eczema in 6 to 7 year old children: ISAAC Phase Three. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(5):982-9.

Ellwood P, Williams H, Ait-Khaled N, Björkstén B, Robertson C, ISAAC Phase III Study Group. Translation of questions: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) experience. *Int J Tuberc Lung Dis* September 2009; 13(9): 1174-1182.

Beasley RW, Clayton TO, Crane J, Lai CKW, Montefort SR, von Mutius E, Stewart AW, and the ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen Use and Risk of Asthma, Rhinoconjunctivitis and Eczema in Adolescents: ISAAC Phase Three. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 183(2): 171-178. epub 13 August 2010.

Asher MI. Recent perspectives on global epidemiology of asthma in childhood. *Allergol Immunopathol(Madr)* 2010;38(2):83-7.

Flohr C. What can we learn about eczema from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)? *Allergologie* 2010; 33(6): 242-250.

Ellwood P, Asher MI, Stewart AW and the ISAAC Phase III Study Group. The impact of the method of consent on response rates in the ISAAC time trends study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010 Aug;14(8):1059-65.

D. Algumas publicações portuguesas de referência

Morais-Almeida M, Gaspar A, Nunes C, Ladeira S, Drumond Borges F, Câmara R, Rosado-Pinto J, Mesa redonda Alergia e Ambiente. ISAAC – Poluentes ambientais. *Rev Port Imunoalerg* 2002, 10-3-4, 201-203.

Rosado-Pinto J, Nunes C, Chieira ML, Pinheiro JA, Lopes dos Santos J, Praça F, Drumond Borges F, Câmara R, Dias Pereira J, Lopes L, ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood- O Projecto Mundial e a sua expressão em Portugal in “A Criança Asmática no Mundo da Alergia”. Pags 34-43, Ed J Rosado-Pinto, M Morais de Almeida, Euromedicis 2003.

Dias Pereira J, ISAAC na Região dos Açores in “A Criança Asmática no Mundo da Alergia”. Ed J Rosado-Pinto, M Morais de Almeida, Euromedicis 2003.

Câmara R, Drumond Borges F, Carrilho F, Marques A, Ornelas C, Ornelas AP, Romeira J, ISAAC na Região da Madeira in “A Criança Asmática no Mundo da Alergia”. Pags 44-48, Ed J Rosado-Pinto, M Morais de Almeida, Euromedicis 2003.

Nunes C, Ladeira S, ISAAC na Região do Algarve in “A Criança Asmática no Mundo da Alergia”. Pags 48-49 Ed J Rosado-Pinto, M Morais de Almeida, Euromedicis 2003.

Praça MF, Ribeiro AM, Gomes E, Costa M, Lopes dos Santos J, ISAAC na área do grande Porto in “A Criança Asmática no Mundo da Alergia”. Pags 49-51, Ed J Rosado-Pinto, M Morais de Almeida, Euromedicis 2003.

Almeida F, Galo MJ, Cruz C, Senante EL, Lopes L, ISAAC no distrito de Évora in “A Criança Asmática no Mundo da Alergia”. Pags 51-52, Ed J Rosado-Pinto, M Morais de Almeida, Euromedicis 2003.

Gomes E, Cardoso MF, Praça F, Gomes L, Mariño E, Demoly P. Self-reported drug allergy in a general adult Portuguese population. *Clin Exp Allergy* 2004; 34 1597-1604.

Loureiro G, Faria E, Carrapatoso I, Pinheiro JA, Chieira ML, Aguiar A, Prevalência de asma, rinite e eczema em adolescentes da região de Coimbra. *Rev Port de Imunoalerg* 2004; 12(3): 316.

Rosado-Pinto J, Morais-Almeida M, Épidémiologie de l'asthme dans les pays lusophones. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2005; 45: 547-549.

Nunes C, Ladeira S, Prevalência das doenças alérgicas e crianças e adolescentes – ISAAC na região do Algarve. *Rev Port Imunoalerg* 2005; 13, 1, 47-67.

Borrego LM, César M, Leiria-Pinto P, Rosado-Pinto JE, Prevalence of asthma in a Portuguese countryside town: repercussions on absenteeism and self-concept. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2005 Mar-Apr;33(2):93-99.

Rosado-Pinto J, Gaspar A, Morais-Almeida M, Epidemiology of asthma and allergic diseases in Portuguese speaking regions. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2006; 46: 305-308.

Gaspar A, Morais-Almeida M, Nunes C, Epidemiologia da asma grave. *Rev Port Imunoalerg* 2006; 14 (Sup. 2): 27-41.

Fraga S, Ramos E, Martins A, Samúdio MJ, Silva G, Guedes J, Oliveira Fernandes E, Barros M, Qualidade do ar interior e sintomas respiratórios em escolas do Porto. *Rev Port Pneumol* 2008, XIV(4):487-507.

Falcão H, Ramos E, Marques A, Barros H, Prevalência da asma e da rinite em adolescentes de 13 anos do Porto. *Rev Port Pneumol* 2008, XIV (6): 747-768.

Borrego C et al. A Saúde e o ar que respiramos, Ed Fundação Calouste Gulbenkian 2008.

Pegas, PN, Alves CA, Scotto MG, Evtuygina MG, Pio CA, Freitas MC, Factores de risco e prevalência de asma e rinite em crianças em idade escolar em Lisboa. *Rev Port Pneumol* 2011; 17 (3):109-16.

E. ISAAC Fase IV

Sites de referência do ISAAC Internacional

<http://isaac.auckland.ac.nz>
<http://isaac.auckland.ac.nz/story>

Anexos

Tabela 1 – Comparação das populações inquiridas que declararam que já tiveram pieira, asma, rinite ou eczema (6-7 anos).

Teve	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	1420	28.2	1512	28.1	0.936
Asma	552	11.0	505	9.4	0.008*
Crise espirros, pingo nariz,...	1198	23.8	1565	29.1	<0.001*
Febre dos fenos	368	7.3	227	4.2	<0.001*
Lesões na pele, com comichão	938	18.6	1129	21.0	0.0024*
Eczema	562	11.2	758	14.1	<0.001*

* Diferenças significativas.

Tabela 2 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (6-7 anos).

Teve, nos últimos 12 meses	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	649	12.9	692	12.9	0.983
Crise espirros, pingo nariz,...	1003	19.9	1291	24.0	<0.001*
Lesões na pele, com comichão	698	13.9	838	15.6	0.013*

* Diferenças significativas.

Tabela 3 – Comparação das populações inquiridas que declararam que já tiveram pieira, asma, rinite ou eczema (13-14 anos).

Teve	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	2082	18.2	2576	21.8	<0.001*
Asma	1347	11.8	1737	14.7	<0.001*
Crise espirros, pingo nariz,...	3455	30.2	4383	37.1	<0.001*
Febre dos fenos	720	6.3	883	7.5	<0.001*
Lesões na pele, com comichão	1460	12.8	1573	13.3	0.222
Eczema	1335	11.7	1505	12.7	0.014*

* Diferenças significativas.

Tabela 4 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (13-14 anos).

Teve, nos últimos 12 meses	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	1049	9.2	1398	11.8	<0.001*
Crise espirros, pingo nariz,...	2417	21.2	3131	26.5	<0.001*
Lesões na pele, com comichão	869	7.6	1032	8.7	0.002*

* Diferenças significativas.

Tabela 5 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (6-7 anos).

Lisboa	Total: 2115		Total: 2484		
Teve, nos últimos 12 meses	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	270	12.8	351	14.1	0.177
Crise espirros, pingo nariz,...	485	22.9	651	26.2	0.010*
Lesões na pele, com comichão	341	16.1	379	15.3	0.210

* Diferenças significativas.

Tabela 6 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (13-14 anos).

Lisboa	Total: 3030		Total: 3029		
Teve, nos últimos 12 meses	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	330	10.9	443	14.6	<0.001*
Crise espirros, pingo nariz,...	610	20.1	878	29.0	<0.001*
Lesões na pele, com comichão	192	6.3	284	9.4	<0.001*

* Diferenças significativas.

Tabela 7 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (6-7 anos).

Funchal	Total: 1732		Total: 1821		
Teve, nos últimos 12 meses	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	252	14.5	200	11.0	0.001*
Crise espirros, pingo nariz,...	347	20.0	393	21.6	0.256
Lesões na pele, com comichão	317	18.3	329	18.1	0.856

* Diferenças significativas.

Tabela 8 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (13-14 anos).

Funchal	Total: 3313		Total: 3163		
Teve, nos últimos 12 meses	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	337	10.2	284	9.0	0.103
Crise espirros, pingo nariz,...	689	20.8	675	21.3	0.573
Lesões na pele, com comichão	288	8.7	255	8.1	0.360

Tabela 9 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (6-7 anos).

Portimão	Total: 1189		Total: 1071		
Teve, nos últimos 12 meses	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	127	10.7	141	13.2	0.069
Crise espirros, pingo nariz,...	171	14.4	247	23.1	0.010*
Lesões na pele, com comichão	40	3.4	130	12.1	0.010*

* Diferenças significativas.

Tabela 10 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (13-14 anos).

Portimão	Total: 1058		Total: 1109		
Teve, nos últimos 12 meses	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	Valor-p
Pieira	85	8.0	108	9.7	0.164
Crise espirros, pingo nariz,...	203	19.2	241	21.7	0.143
Lesões na pele, com comichão	31	2.9	85	7.7	<0.001*

* Diferenças significativas.

Tabela 11 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (13-14 anos).

Porto	Total: 3100		Total: 3337		Valor-p
	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	
Teve, nos últimos 12 meses					
Pieira	222	7.2	437	13.1	<0.001*
Crise espirros, pingo nariz,...	690	22.3	1056	31.6	<0.001*
Lesões na pele, com comichão	256	8.3	288	8.6	0.596

* Diferenças significativas.

Tabela 12 – Comparação das populações inquiridas que declararam que tiveram pieira, asma, rinite ou eczema, nos últimos 12 meses (13-14 anos).

Coimbra	Total: 926		Total: 1177		Valor-p
	Nº (1995)	% (1995)	Nº (2002)	% (2002)	
Teve, nos últimos 12 meses					
Pieira	75	8.1	126	10.7	0.043*
Crise espirros, pingo nariz,...	225	24.3	281	23.9	0.82
Lesões na pele, com comichão	102	11.0	120	10.2	0.542

* Diferenças significativas.

Tabela 13 – Inquérito sobre ambiente e estilo de vida (6-7 anos).

Questão	Nº	% ⁽¹⁾
ALIMENTAÇÃO		
Nos últimos 12 meses comeu ou bebeu		
Carne		
Três ou mais vezes por semana	5166	65.8
Uma vez ou duas por semana	2246	28.6
Nunca ou ocasionalmente	132	1.7
Peixe (incluindo marisco)		
Três ou mais vezes por semana	3512	44.8
Uma vez ou duas por semana	3484	44.4
Nunca ou ocasionalmente	455	5.8
Fruta		
Três ou mais vezes por semana	6461	82.3
Uma vez ou duas por semana	804	10.2
Nunca ou ocasionalmente	234	3.0
Vegetais (verdes e raízes comestíveis)		
Três ou mais vezes por semana	4076	52.0
Uma vez ou duas por semana	2347	30.0
Nunca ou ocasionalmente	797	10.2
Leguminosas (ervilhas, feijões, lentilhas)		
Três ou mais vezes por semana	2751	35.1
Uma vez ou duas por semana	3540	45.1
Nunca ou ocasionalmente	1096	14.0
Cereais (incluindo pão)		
Três ou mais vezes por semana	6650	84.8
Uma vez ou duas por semana	770	9.8
Nunca ou ocasionalmente	99	1.3
Massa		
Três ou mais vezes por semana	3311	42.2
Uma vez ou duas por semana	4073	51.9
Nunca ou ocasionalmente	152	1.9
Arroz		
Três ou mais vezes por semana	4570	58.2
Uma vez ou duas por semana	2789	35.5
Nunca ou ocasionalmente	169	2.2
Manteiga		
Três ou mais vezes por semana	4351	55.5
Uma vez ou duas por semana	1984	25.3
Nunca ou ocasionalmente	1062	13.5
Margarina		
Três ou mais vezes por semana	1231	15.7
Uma vez ou duas por semana	1712	21.8
Nunca ou ocasionalmente	3960	50.5
Frutos Secos		
Três ou mais vezes por semana	1943	24.8
Uma vez ou duas por semana	1537	19.6
Nunca ou ocasionalmente	4853	61.9
Batatas		
Três ou mais vezes por semana	4580	58.4
Uma vez ou duas por semana	2695	34.3
Nunca ou ocasionalmente	202	2.6
Leite		
Três ou mais vezes por semana	6816	86.9
Uma vez ou duas por semana	512	6.5
Nunca ou ocasionalmente	120	1.5
Ovo		
Três ou mais vezes por semana	1455	18.5
Uma vez ou duas por semana	5233	66.7
Nunca ou ocasionalmente	645	8.2
Fast-food/hamburgers		
Três ou mais vezes por semana	254	3.2
Uma vez ou duas por semana	1459	18.6
Nunca ou ocasionalmente	5496	70.0
ALEITAMENTO MATERNO		
O seu filho(a) foi amamentado(a)?		
Sim	6156	78.5
Não	1446	18.4

(1) Percentagem em relação ao total da população incluída na análise (7846)

Questão	Nº	% ⁽¹⁾
ACTIVIDADE FÍSICA		
Quantas vezes por semana tem uma actividade física vigorosa que o leva a ficar ofegante?		
Três ou mais vezes por semana	731	9.3
Uma vez ou duas por semana	3381	43.1
Nunca ou ocasionalmente	2671	34.0
Durante uma semana normal, quantas horas por dia (24 horas) é que vê televisão?		
5 horas ou mais	388	4.9
3 horas mas menos de 5 horas	1357	17.3
1 hora mas menos de 3 horas	4573	58.3
Menos de 1 hora	1315	16.8
COMBUSTÍVEL		
Em sua casa, qual é o combustível para cozinhar?		
Electricidade	1326	16.9
Gás	6943	88.5
Carvão	132	1.7
Outro	0	0.0
Em sua casa, qual é o combustível utilizado no aquecimento?		
Electricidade	4103	52.3
Gás, querosene, parafina	1754	22.4
Madeira, carvão, óleo	1245	15.9
Outro	55	0.7
MEDICAMENTOS		
Nos primeiros 12 meses de vida do seu filho, dava-lhe habitualmente paracetamol?		
Sim	6221	79.3
Não	1243	15.8
Nos últimos 12 meses quantas vezes em média, tomou paracetamol?		
Pelo menos 1 vez por mês	1609	20.5
Pelo menos 1 vez por ano	5409	68.9
Nunca	402	5.2
Nos primeiros 12 meses de vida o seu filho tomou antibióticos?		
Sim	4306	54.9
Não	3149	40.1
SITUAÇÃO FAMILIAR		
Quantos irmãos e irmãs mais velhos tem?		
0	2844	36.2
1	2583	32.9
2	652	8.3
3	236	3.0
4	118	1.5
5	51	0.7
6	27	0.3
7 a 11	40	0.5
Quantos irmãos mais novos tem?		
0	3815	48.6
1	2241	28.6
2	288	3.7
3	40	0.5
4 ou mais	12	0.2
Nasceu em Portugal?		
Sim	7366	93.9
Não	353	4.5
Há quantos anos vive em Portugal?		
1	106	1.4
2	55	0.7
3	47	0.6
4	50	0.6
5	69	0.9
6	3334	42.5
7	3077	39.2
Qual o nível de escolaridade da mãe da criança?		
Ens. Básico	2121	27.0
Ens. Secundário	3719	47.4
Ens. Superior	1513	19.3
AMBIENTE		
Passam muitos camiões na rua onde vive, nos dias de semana?		
O dia inteiro	660	8.4
Frequentemente ao longo do dia	1985	25.3
Raramente	3561	45.4
Nunca	1304	16.6
Tinha um gato em casa durante o primeiro ano de vida do seu filho?		
Sim	728	9.3
Não	6916	88.1
Teve um gato em casa nos últimos 12 meses?		
Sim	1174	15.0
Não	6434	82.0
Tinha um cão em casa durante o primeiro ano de vida do seu filho?		
Sim	1766	22.5
Não	5821	74.2
Teve um cão em casa nos últimos 12 meses?		
Sim	2325	29.6
Não	5207	66.4
No primeiro ano de vida o seu filho teve contacto frequente (pelo menos uma vez por semana) com animais de quinta?		
Sim	1042	13.3
Não	6531	83.2
A mãe teve contacto frequente (pelo menos uma vez por semana) com animais de quinta enquanto esteve grávida?		
Sim	968	12.3
Não	6619	84.4

(1) Percentagem em relação ao total da população incluída na análise (7846)

Questão	Nº	% ⁽¹⁾
TABACO		
A mãe (ou a pessoa do sexo feminino que toma conta da criança) fuma?		
Sim	1882	24.0
Não	5749	73.3
Quantos cigarros por dia?		
≤10	1065	13.6
de 10 a 15 (inclui)	325	4.1
de 15 a 20 (inclui)	358	4.6
Mais de 20	60	0.8
O pai (ou a pessoa do sexo masculino que toma conta da criança) fuma?		
Sim	3407	43.4
Não	4056	51.7
Quantos cigarros por dia?		
≤10	946	12.1
de 10 a 15 (inclui)	452	5.8
de 15 a 20 (inclui)	1266	16.1
Mais de 20	475	6.1
A mãe (ou a pessoa do sexo feminino que tomava conta da criança) fumava durante o primeiro ano de vida da criança?		
Sim	1223	15.6
Não	6342	80.8
Quantas pessoas do agregado familiar fumam?		
0	2880	36.7
1	2462	31.4
2	1269	16.2
3	154	2.0
4	109	1.4
5	28	0.4
6 a 8	8	0.1

(1) Percentagem em relação ao total da população incluída na análise (7846)

Tabela 14 – Inquérito sobre ambiente e estilo de vida (13-14 anos).

Questão	Nº	% ⁽¹⁾
ALIMENTAÇÃO		
Nos últimos 12 meses comeu ou bebeu		
Carne		
Três ou mais vezes por semana	5208	49.0
Uma vez ou duas por semana	4477	42.1
Nunca ou ocasionalmente	542	5.1
Peixe (incluindo marisco)		
Três ou mais vezes por semana	4182	39.3
Uma vez ou duas por semana	5183	48.7
Nunca ou ocasionalmente	1099	10.3
Fruta		
Três ou mais vezes por semana	7070	66.5
Uma vez ou duas por semana	2475	23.2
Nunca ou ocasionalmente	814	7.7
Vegetais (verdes e raízes comestíveis)		
Três ou mais vezes por semana	4015	37.7
Uma vez ou duas por semana	4381	41.2
Nunca ou ocasionalmente	1928	18.1
Leguminosas (ervilhas, feijões, lentilhas)		
Três ou mais vezes por semana	3985	37.5
Uma vez ou duas por semana	4660	43.8
Nunca ou ocasionalmente	1751	16.5
Cereais (incluindo pão)		
Três ou mais vezes por semana	7550	71.0
Uma vez ou duas por semana	2629	24.7
Nunca ou ocasionalmente	290	2.7
Massa		
Três ou mais vezes por semana	3516	33.1
Uma vez ou duas por semana	6504	61.1
Nunca ou ocasionalmente	504	4.7
Arroz		
Três ou mais vezes por semana	5121	48.1
Uma vez ou duas por semana	4818	45.3
Nunca ou ocasionalmente	570	5.4
Manteiga		
Três ou mais vezes por semana	3958	37.2
Uma vez ou duas por semana	4000	37.6
Nunca ou ocasionalmente	2467	23.2
Margarina		
Três ou mais vezes por semana	1334	12.5
Uma vez ou duas por semana	3656	34.4
Nunca ou ocasionalmente	5298	49.8
Frutos Secos		
Três ou mais vezes por semana	1125	10.6
Uma vez ou duas por semana	2762	26.0
Nunca ou ocasionalmente	6494	61.0
Batatas		
Três ou mais vezes por semana	5011	47.1
Uma vez ou duas por semana	4985	46.9
Nunca ou ocasionalmente	480	4.5

(1) Percentagem em relação ao total da população incluída na análise (10638)

Questão	Nº	% ⁽¹⁾
ALIMENTAÇÃO		
Nos últimos 12 meses comeu ou bebeu		
Leite		
Três ou mais vezes por semana	7989	75.1
Uma vez ou duas por semana	1921	18.1
Nunca ou ocasionalmente	540	5.1
Ovo		
Três ou mais vezes por semana	1901	17.9
Uma vez ou duas por semana	7050	66.3
Nunca ou ocasionalmente	1248	11.7
Fast-food/hamburgers		
Três ou mais vezes por semana	909	8.5
Uma vez ou duas por semana	4309	40.5
Nunca ou ocasionalmente	4959	46.6
ACTIVIDADE FÍSICA		
Quantas vezes por semana tem uma actividade física vigorosa que o leva a ficar ofegante?		
Três ou mais vezes por semana	2715	25.5
Uma vez ou duas por semana	5496	51.7
Nunca ou ocasionalmente	2073	19.5
Durante uma semana normal, quantas horas por dia (24 horas) é que vê televisão?		
5 horas ou mais	2220	20.9
3 horas mas menos de 5 horas	3335	31.3
1 hora mas menos de 3 horas	4095	38.5
Menos de 1 hora	835	7.8
COMBUSTÍVEL		
Em sua casa, qual é o combustível para cozinhar?		
Electricidade	2264	21.3
Gás	8918	83.8
Carvão	107	1.0
Outro	1	0.0
Em sua casa, qual é o combustível utilizado no aquecimento?		
Electricidade	6291	59.1
Gás, querosene, parafina	2914	27.4
Madeira, carvão, óleo	1130	10.6
Outro	63	0.6
MEDICAMENTOS		
Nos últimos 12 meses quantas vezes em média, tomou paracetamol?		
Pelo menos 1 vez por mês	3048	28.7
Pelo menos 1 vez por ano	5283	49.7
Nunca	1904	17.9
SITUAÇÃO FAMILIAR		
Quantos irmãos e irmãs mais velhos tem?		
0	3805	35.8
1	3498	32.9
2	1108	10.4
3	443	4.2
4	211	2.0
5	112	1.1
6	48	0.5
7 a 12	71	0.7
Quantos irmãos mais novos tem?		
0	4563	42.9
1	3620	34.0
2	933	8.8
3	264	2.5
4	70	0.7
5	18	0.2
6 ou mais	20	0.2
Nasceu em Portugal?		
Sim	9655	90.8
Não	820	7.7
Há quantos anos vive em Portugal?		
14	3763	35.4
13	4918	46.2
12	193	1.8
11	94	0.9
10	107	1.0
9	73	0.7
8	80	0.8
7	70	0.7
6	72	0.7
5	56	0.5
4	49	0.5
3	74	0.7
2	70	0.7
1	53	0.5
0	61	0.6
Qual o nível de escolaridade da mãe da criança?		
Ens. Básico	4249	39.9
Ens. Secundário	3402	32.0
Ens. Superior	2334	21.9

(1) Percentagem em relação ao total da população incluída na análise (10638)

Questão	Nº	% ⁽¹⁾
AMBIENTE		
Passam muitos camiões na rua onde vive, nos dias de semana?		
O dia inteiro	987	9.3
Frequentemente ao longo do dia	2764	26.0
Raramente	4922	46.3
Nunca	1633	15.4
Teve um gato em casa nos últimos 12 meses?		
Sim	2685	25.2
Não	7773	73.1
Teve um cão em casa nos últimos 12 meses?		
Sim	5242	49.3
Não	5229	49.1
TABACO		
A mãe (ou a pessoa do sexo feminino que toma conta da criança) fuma?		
Sim	2424	22.8
Não	8043	75.6
O pai (ou a pessoa do sexo masculino que toma conta da criança) fuma?		
Sim	4500	42.3
Não	5889	55.4
Quantas pessoas do agregado familiar fumam?		
0	3654	34.3
1	3446	32.3
2	1813	17.0
3	595	5.6
4	264	2.5
5	193	1.8
6 a 11	108	1.0

(1) Percentagem em relação ao total da população incluída na análise (10638)

Patrocínios Científicos:



Apoios:

