



# Os fatores associados à asma em crianças e adolescentes são universais? Estudo sistemático multicêntrico brasileiro

*Are the factors associated with asthma in children and adolescents universal?  
A systematic multicenter Brazilian study*

Dirceu Solé<sup>1</sup>, Antonio C. Pastorino<sup>2</sup>, Fabio Kuschnir<sup>3</sup>, Inês C. Camelo-Nunes<sup>4</sup>,  
Bruno A. Paes-Barreto<sup>5</sup>, Arnaldo C. Porto<sup>6</sup>, Magna A. Q. Coelho<sup>7</sup>, Eliana C. Toledo<sup>8</sup>,  
Fernanda P. Furlan<sup>9</sup>, Rejane R. Casagrande<sup>10</sup>, Fernando Palvo<sup>11</sup>, Marly S. Freitas<sup>12</sup>,  
Sergio L. O. Santos<sup>13</sup>, Cristina A. Cardozo<sup>14</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Comparar os fatores de risco associados à asma em escolares brasileiros habitantes de diferentes regiões do país. **Método:** Participaram estudantes (4-8 anos, n = 4.262; 10-14 anos, n = 10.603) matriculados em escolas privadas ou particulares de onze centros de nove cidades brasileiras, utilizando-se o protocolo do *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC). Após a obtenção das taxas de prevalência de asma, foram selecionados de modo aleatório estudantes com asma ativa (resposta afirmativa para “sibilos nos últimos 12 meses”) e sem asma (resposta negativa) mantendo-se como base a proporção 1:2. A seguir os responsáveis responderam questionário complementar ISAAC sobre fatores de risco. A análise de regressão logística identificou os fatores associados

## ABSTRACT

**Objective:** To compare factors associated with the development of asthma in Brazilian schoolchildren residing in different geographical regions. **Method:** Children and adolescents (4-8 years, n = 4,262; 10-14 years, n = 10,603) enrolled in public or private schools at 11 centers from 9 Brazilian cities were screened using the protocol of the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC). After obtaining asthma prevalence rates, schoolchildren with active asthma (positive response for wheezing in the past 12 months) and without asthma (negative response) were randomly selected at a ratio of 1:2. Then, their parents or guardians were asked to answer the supplementary ISAAC questionnaire on risk factors. Multivariate logistic regression analysis identified factors associated with the expression of asthma among schoolchildren at

1. Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria – Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina (EPM-UNIFESP), São Paulo, SP, Brasil.
2. Doutor em Ciências e Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia, Instituto da Criança da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
3. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria da Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.
4. Pesquisadora Associada e Médica da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria – EPM-UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.
5. Professor Adjunto do Departamento de Pediatria - Universidade Estadual do Pará, Belém, PA, Brasil.
6. Professor Adjunto, Departamento de Pediatria, Universidade de Passo Fundo, Passo Fundo, RS, Brasil.
7. Professora Adjunta, Departamento de Clínica Médica – Universidade de Montes Claros, Montes Claros, MG, Brasil.
8. Professora Adjunta do Departamento de Pediatria – Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, SP, Brasil.
9. Mestre em Pediatria e Ciências Aplicadas à Pediatria – EPM-UNIFESP, São Paulo, SP, Brasil.
10. Mestre em Pediatria pelo Departamento de Pediatria, Universidade de São Paulo, São Paulo, SP, Brasil.
11. Departamento de Pediatria e Puericultura da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto – Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.
12. Professora Adjunta, Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Pará, Belém, PA, Brasil.
13. Mestre em Ciências, Departamento de Pediatria – Universidade Federal de Sergipe, Aracaju, SE, Brasil.
14. Doutora em Medicina, Medicina Interna, Universidade Federal do Paraná, PR, Brasil.

Fonte financiadora: FAPESP-PPSUS n°2009/5303-5.

Submetido em: 05/07/2017, aceito em: 01/08/2017.

Arq Asma Alerg Imunol. 2017;1(3):272-8.

à expressão da asma nos escolares, em cada centro de origem.

**Resultados:** Na faixa etária mais jovem, ter antecedente de rinite ou eczema atópico, história familiar de doenças alérgicas e ser exposto ao tabaco foram identificados pela maioria dos centros. Entre os adolescentes ocorreu o mesmo: ter rinite alérgica (8/11 centros), ter antecedentes familiares de doenças alérgicas (6/11), ser exposto passivamente ao tabaco (6/11), assim como a animais domésticos, sobretudo gato (5/11), nascer pré-termo, ter baixo consumo de vegetais e suco de frutas foram os fatores identificados. **Conclusões:** Os fatores associados ao desenvolvimento de asma em escolares brasileiros não foram uniformes. Fatores genéticos, como ter outra doença alérgica, ou familiares com doença alérgica, foram identificados pela maioria dos centros participantes. A exposição ao tabaco, assim como a animais domésticos, também mostrou ser de importância clínica.

**Descritores:** Fatores de risco, asma, crianças, adolescentes, fatores de proteção.

each center. **Results:** Among children, having a history of rhinitis or atopic eczema, having a family history of allergic diseases, and being exposed to tobacco were identified as risk factors at most centers. Among adolescents, similar results were found: having allergic rhinitis (8/11 centers), having a family history of allergic diseases (6/11), being passively exposed to tobacco (6/11), being exposed to domestic animals, especially cat (5/11), having been born preterm, and having a low intake of vegetables and fruit juice were the main factors identified. **Conclusion:** Risk factors for the development of asthma in Brazilian schoolchildren were not unanimous. Genetic factors, such as having another allergic disease, or having family members with allergic disease, were identified by most of the participating centers. Exposure to tobacco, as well as to domestic animals, also showed to be clinically important.

**Keywords:** Risk factors, asthma, children, adolescents, protective factors.

## Introdução

Fator de risco é definido como qualquer situação que aumente a ocorrência de uma doença ou agravo à saúde quando o indivíduo a ela é exposto<sup>1</sup>. Alguns fatores de risco podem ser herdados, outros encontrados no ambiente físico, tais como agentes infecciosos, drogas, toxinas, e outros podem ser decorrentes do nosso ambiente social, como densidade de pessoas no domicílio, estilos de vida ou mudanças na rotina diária<sup>1</sup>.

A asma é uma condição heterogênea, e é a expressão clínica de diferentes etiologias e mecanismos que estão associados a origens genéticas diversas e complexas<sup>2</sup>. Na última década, a aquisição de novos métodos de estudo possibilitou a identificação de genes de suscetibilidade para asma, assim como para as outras doenças alérgicas, bem como mostrou a sua inter-relação<sup>3</sup>.

Polimorfismos genéticos relacionados a citocinas, receptores  $\beta_2$ -agonistas, entre outros também têm sido estudados em grupos particulares de pacientes e identificados como associados à maior suscetibilidade à asma<sup>4</sup>. Apesar disso, ainda é consenso que a interação gene-ambiente mantém papel muito importante para o desenvolvimento da asma<sup>5</sup>.

Por conta desses fatos, a identificação de possíveis fatores associados à expressão da asma em diferentes populações tem mostrado resultados muitas vezes distintos. A história familiar de atopia, a presença de outra manifestação alérgica (dermatite atópica, rinite alérgica), ausência de aleitamento materno e a exposição ao tabaco (pré-natal ou pós-

natal), além de infecções virais do trato respiratório inferior, têm sido os fatores mais identificados como associados ao desenvolvimento da asma<sup>5</sup>. Todavia, outros fatores podem ser identificados, tais como poluição ambiental, sensibilização a aeroalérgenos, parasitoses intestinais, condições de habitação, padrão dietético, entre outros<sup>6,7</sup>.

Para a realização de sua fase II, o *International Study of Asthma and Allergy in Childhood* (ISAAC) desenvolveu questionário escrito para identificar possíveis fatores de risco/proteção (no primeiro ano de vida e na atualidade) associados ao desenvolvimento de asma e que foi empregado em alguns centros que participaram dessa fase<sup>8</sup>. Variações significativas ocorreram entre as diferentes populações estudadas.

No Brasil, esse instrumento foi empregado em alguns centros, oficiais<sup>9-16</sup> e não-oficiais<sup>17-21</sup> do ISAAC e houve variação nos possíveis fatores associados à asma. O objetivo desse estudo foi comparar os fatores identificados entre os diferentes centros brasileiros que utilizaram protocolo padronizado de investigação, respeitando-se a faixa etária dos indivíduos avaliados.

## Casuística e método

O presente estudo avaliou os dados obtidos por outros estudos<sup>9-21</sup>, alguns já publicados, que empregaram o mesmo protocolo de investigação para identificar os fatores associados à expressão da asma em escolares e adolescentes brasileiros.

Na primeira fase deste estudo, foram identificados todos os centros que utilizaram o questionário ISAAC fase I, para crianças e/ou adolescentes, e realizaram a seguir a avaliação complementar entre os adolescentes. Foram eles: Passo Fundo (Rio Grande do Sul), Curitiba (Paraná), São Paulo, regiões Oeste e Centro-sul (São Paulo), São José do Rio Preto (São Paulo), Nova Iguaçu (Rio de Janeiro), Montes Claros (Minas Gerais), Aracaju (Sergipe) e Belém (Pará). Em todos os centros, obedeceram-se as recomendações do protocolo ISAAC. Os estudantes foram selecionados entre os matriculados em escolas públicas e privadas. Os dados referentes aos mesmos foram fornecidos pelas Secretarias de Educação dos referidos municípios. Obedecendo-se o estabelecido pelo protocolo do ISAAC, os estudantes (adolescentes) ou seus responsáveis (menores de 12 anos), após responderem o questionário escrito (QE) padrão do ISAAC<sup>22,23</sup> foram classificados para continuarem na fase complementar do estudo.

Os que responderam afirmativamente à questão “teve sibilos nos últimos 12 meses” foram identificados como tendo asma ativa, e os que responderam “não”, como não asmáticos. Posteriormente, uma amostra desses estudantes foi selecionada aleatoriamente obedecendo-se a proporcionalidade de 2:1 entre não-asmáticos: asmáticos. Como estudo caso-controle, o cálculo amostral para cada centro foi realizado tendo-se como base a prevalência local de asma, *Odds ratio* (OR) de 1,5, erro alfa de 5% e poder de teste de 85%.

A seguir os responsáveis pelos estudantes selecionados responderam o questionário complementar (QC) do ISAAC (fase II) composto por questões referentes à história familiar de asma, rinite e eczema; exposição ambiental e perinatal ao tabaco; exposição atual e no primeiro ano a animais domésticos; aleitamento materno exclusivo e sua duração; presença e número de irmãos mais velhos; ida a creche e/ou jardim de infância; história pessoal de rinite e eczema atópico; consumo de frutas e vegetais, entre outras<sup>8</sup>.

A análise dos fatores de risco/proteção potenciais e sua relação com asma foi realizada por análise bivariada complementada por análise multivariada (regressão logística) com as variáveis que atingiram valor de  $p < 0,2$  na análise bivariada, empregando-se o programa *Statistical Package for Social Science* (SPSS) versões 14.0 a 18.0. A força da associação entre asma e fatores associados foi expressa pelo OR e intervalo de confiança de 95% (IC95%). Fixou-

se em 5% o nível de rejeição para a hipótese de nulidade. Todos os responsáveis pelos estudantes assinaram o termo de consentimento informado, e os adolescentes o de assentimento. O protocolo de estudo teve aprovação pelos Comitês de Ética em Pesquisa dos referidos centros.

No presente estudo, foram considerados apenas os fatores identificados em pelo menos dois centros investigados.

## Resultados

Na Tabela 1 são apresentados os fatores identificados, pelos diferentes centros, como associados à asma, entre os escolares menores de oito anos, com os respectivos valores de OR e IC95%. Nela podemos verificar que a história pessoal de rinite ou de eczema atópico foi associada ao desenvolvimento de asma em 4/6 grupos avaliados. O mesmo ocorreu com os antecedentes familiares (pai, mãe e outros) de asma e de atopia materna. Ser do gênero masculino ou ser exposto à fumaça de cigarro (mãe ou outro familiar) foram identificados em 2/6 grupos, cada um. Exposição a gato (primeiro ano de vida ou atual) foi documentada por 4/6 grupos, sendo que em um deles foi identificado como fator de proteção. A realização de exercícios menos do que duas vezes por semana foi identificada como de risco para asma em 2/6 grupos avaliados.

Na Tabela 2 são apresentados os fatores associados ao desenvolvimento de asma entre os adolescentes. Nela destaca-se serem os antecedentes pessoais de doença atópica os identificados na maioria dos centros, sendo a rinite alérgica por 8/11, e o eczema atópico por 4/11 dos centros envolvidos. A associação com antecedentes familiares de doença atópica foi identificada por 6/11 centros, sendo a asma materna em quatro; asma paterna em três, rinite paterna e eczema paterno e atopia materna apontados por um centro cada. Ser exposto à fumaça de tabaco foi identificado por 6/11 dos centros estudados, sendo que em quatro deles a exposição foi materna, e em outros três, por outros familiares.

A exposição a animais domésticos, sobretudo gato, foi identificada em 5/11 centros, sendo que em apenas um deles o efeito observado foi protetor (Tabela 2). Nascer de parto pré-termo foi identificado por 3/11 centros. A falta de consumo de vegetais e de sucos foi identificada como de risco em 4/11 dos centros. A sensibilização aos ácaros domésticos foi associada à asma em 3/11, o uso de paracetamol

**Tabela 1**

Fatores associados\* à asma em escolares de até 8 anos de idade de diferentes estudos realizados no território nacional

Característica	Palvo et al.	Casagrande et al.	Freitas et al.		Camelo-Nunes et al.	
			Combu	Outeiro	Japoneses	Brasileiros
Asmáticos / Total	397/2206	168/561	33/200	61/200	38/258	68/306
Idade (anos)	6 a 7	6 a 7	4 a 8	4 a 8	4 a 9	4 a 9
Gênero masculino	–	2,4 (1,2-4,2)	–	–	2,96 (1,34-6,57)	–
Rinite atual*	10,6 (8,3-13,56)	2,4 (1,2-4,8)	–	–	3,71 (1,69-8,14)	2,9 (1,5-5,3)
Eczema atual*	1,54 (1,00-2,35)	3,0 (1,2-7,6)	–	5,9 (1,5-22,9)	–	2,4 (1,1-5,4)
Asma família*	–	–	5,1 (1,9-13,6)	5,2 (2,4-10,9)	–	–
Gato hoje*	1,83 (1,45-2,32)	–	3,4 (1,0-10,9)	–	–	0,5 (0,2-0,9)
Exercício menos 1x/semana*	–	–	–	–	2,36 (1,04-5,34)	2,0 (1,0-4,0)

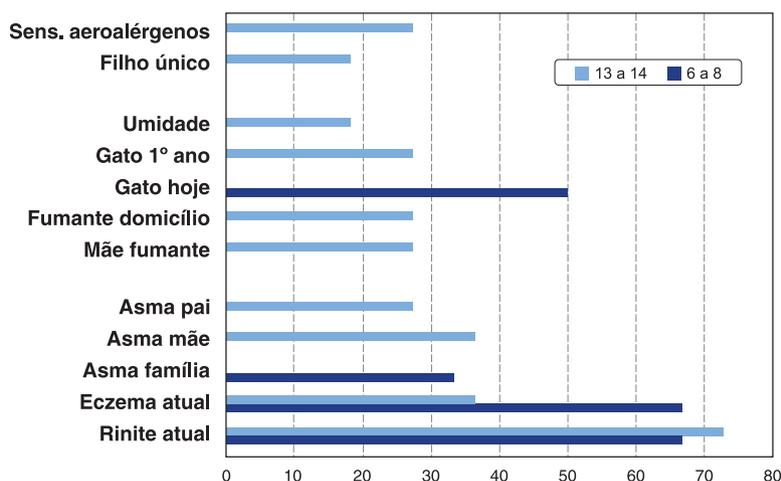
\* Valores de *odds ratio* e intervalo de confiança de 95%.

ou ter umidade no quarto em 2/11 dos centros estudados cada. Parte desses resultados já havia sido previamente publicada<sup>9-13,17-19</sup>.

Na Figura 1 temos representados os principais fatores associados à expressão da asma em escolares de 6-8 anos e adolescentes de 13-14 anos.

## Discussão

A identificação de fatores de risco/proteção associados à asma tem sido objeto de vários estudos, nas mais diferentes partes do mundo. Todavia, esses estudos são escassos no Brasil, e a maioria deles não obedece a um protocolo definido<sup>24-29</sup>. Aliado a

**Figura 1**

Principais fatores associados (%) à expressão da asma em escolares (6 a 8 anos) e adolescentes (13 a 14 anos) avaliados nos diferentes centros brasileiros

**Tabela 2**  
Fatores associados\* à asma de adolescentes de diferentes estudos realizados no território nacional

Característica	Pastorino et al.	Kuschnir & Cunha	Barreto & Solé	Quadros et al.	Toledo et al.	Camelo-Nunes et al.		Porto et al.	Furlan et al.	Oliveira-Santos et al.	Cardozo et al.
						Japoneses	Brasileiros				
Asmáticos / Total	697/3181	397/3033	126/380	230/551	191/588	28/221	74/ 381	142/878	150/600	59/318	85/472
Idade (anos)	13 a 14	13 a 14	13 a 14	8 a 14	13 a 14	12 a 15	12 a 15	9 a 12	13 a 14	13 a 14	13 a 14
Rinite atual*	3,18 (1,71-5,91)	5,15 (3,89-6,82)	3,2 (1,8-5,9)	3,41 (2,28-5,10)	1,88 (1,12-3,15)	-	2,5 (1,30-4,86)	2,07 (1,42-3,0)	1,97 (1,20-3,26)	-	-
Eczema atual*	2,86 (1,13-7,26)	2,35 (1,73-3,19)	-	-	3,88 (1,63-9,25)	-	-	-	-	-	2,38 (1,28-4,35)
Asma materna*	-	-	-	3,4 (1,10-10,4)	-	9,3 (1,0-87,0)	-	1,75 (1,05-2,87)	-	-	2,92 (1,36-6,09)
Asma paterna*	-	-	-	-	7,41 (2,13-25,75)	15,9 (1,9-131,2)	-	-	-	-	3,18 (1,24-7,95)
Mãe fumante*	-	1,29 (1,01-1,66)	-	-	2,72 (1,18-6,26)	-	-	-	1,87 (1,04-3,36)	-	-
Fumante no domicílio*	-	-	2,4 (1,2-4,5)	1,58 (1,04-2,41)	-	-	-	-	-	1,04 (1,00-1,09)	-
Ida a jardim de infância*	-	-	-	0,59 (0,38-0,92)	-	-	-	-	1,65 (1,00-2,76)	-	-
Gato na casa no primeiro ano*	-	1,32 (1,04-1,69)	0,2 (0,1-0,7)	-	-	-	-	1,73 (1,07-2,78)	-	-	-
Animal hoje*	-	-	-	-	-	8,6 (1,07-69,49)	-	-	-	0,94 (0,88-0,98)	-
Umidade no quarto*	-	-	-	-	-	-	3,2 (1,51-6,76)	-	-	-	1,85 (1,07-3,19)
Prematuridade*	3,84 (1,54-9,64)	-	-	-	2,18 (1,02-4,66)	-	-	1,60 (1,02-2,50)	-	-	-
Primeiro filho*	-	1,34 (1,07-1,68)	-	-	0,44 (0,25-0,79)	-	-	-	-	-	-
Consome vegetais*	0,37 (0,17-0,79)	-	0,1 (0,0-0,4)	-	-	-	-	-	-	-	-
Uso de paracetamol*	-	1,45 (1,15-1,84)	-	-	-	-	-	1,68 (1,20-2,31)	-	-	-
Sensibilização Der p*	-	-	-	-	5,76 (3,33-9,95)	-	-	-	2,55 (1,53-4,24)	-	2,38 (1,28-4,35)

\* Valores de odds ratio e intervalo de confiança de 95%.

isso, há que considerar-se a heterogeneidade da população brasileira. Descoberto e colonizado pelos portugueses, o Brasil sofreu invasões por franceses e holandeses durante o seu período de colônia, recebeu imigração de escravos africanos e após a Primeira Guerra Mundial outros povos para cá migraram: espanhóis, italianos, japoneses, entre tantos outros. A distribuição desses povos não foi uniforme em todo o território, havendo fixação em determinadas partes e originando padrões culturais distintos, segundo a população de origem. A grande miscigenação ocorrida como consequência desses fatos caracteriza o povo brasileiro como sem um padrão genético definido, dificultando, assim, os estudos genéticos em asma.

Todavia, a participação do componente genético é claramente revelada, uma vez que história familiar de asma e/ou doença alérgica foi apontada por 66,7% e 70,0% das casuísticas de menores de nove anos e adolescentes, respectivamente, aqui avaliadas. Essa observação tem sido muito frequente em populações diferentes da nossa<sup>30,31</sup>. Outro dado relevante diz respeito à ocorrência simultânea de outras doenças alérgicas à asma, como relatado por 83,3% e 81,9% das crianças e adolescentes, respectivamente. Chamamos a atenção o alto relato de rinite alérgica<sup>26,27,32</sup>.

O meio ambiente é outro tema extensamente estudado em pacientes com asma. Esse é outro tópico que merece considerações específicas, uma vez que o Brasil é um país com dimensões continentais, com superfície total de 8,5 milhões de quilômetros quadrados, povoado por mais de 200 milhões de habitantes, que são distribuídos de modo não uniforme pelas diferentes regiões do país<sup>33</sup>. Além disso, a grande extensão territorial determina diferenças climáticas significativas nas diferentes regiões do país: Norte, Nordeste e Centro-Oeste apresentam clima tropical com verões secos e persistentes, e invernos chuvosos, enquanto que no Sudeste o clima é temperado com estações cada vez mais bem definidas à medida que avançamos para o Sul<sup>33</sup>.

Entre os fatores ambientais, tem importância significativa a exposição passiva à fumaça do tabaco em ambas faixas etárias. Vale destacar que na maior parte das casuísticas a mãe era o fumante principal. Esses achados são corroborados por outros estudos<sup>24,27-30,34,35</sup> que também ressaltam a importância da exposição durante a gestação<sup>24,27,28</sup>.

Embora em nosso meio o cão seja o animal de estimação mais comum, a exposição ao gato no primeiro ano ou na atualidade associou-se a maior risco para o desenvolvimento de asma. Entre as crianças,

foi documentada por quatro centros, sendo que em um deles foi identificada como fator de proteção. Já, entre os adolescentes, essa exposição foi identificada em 5/11 casuísticas, sendo que em apenas uma delas o efeito observado foi protetor (Tabela 2).

Além desses fatores previamente apontados, a prematuridade foi identificada em 3/11 dos centros dos adolescentes, e o uso de paracetamol em 2/11.

A realização de exercícios menos do que duas vezes por semana foi identificada como de risco para asma em dois centros que avaliaram a faixa etária mais jovem. Seria isso causa ou consequência da doença? Estudo populacional com crianças espanholas de 6-7 anos de idade avaliou a relação entre asma, dieta, exercícios e obesidade. A dieta mediterrânea, sobretudo o consumo de frutas e o exercício regular foram identificados como de proteção para asma ocasional em meninas e meninos<sup>36</sup>. A obesidade foi identificada como de risco para as meninas<sup>36</sup>. Entre os adolescentes avaliados, o consumo regular de verduras/vegetais/ frutas foi protetor em dois dos centros avaliados.

Embora a maioria dos centros participantes desse estudo sejam capitais estaduais, a maior parte da população avaliada era de nível socioeconômico médio-baixo, exceção feita aos habitantes da região ribeirinha de Belém que eram muito pobres. Nessas populações, o elevado índice de helmintíase encontrada, aliada às condições ambientais e de moradia reforçam essa categorização do nível socioeconômico. Embora houvesse o interesse de avaliar em modelo único todos os dados obtidos por todos os centros, não achamos oportuno, por esses dados terem sido obtidos em tempos diferentes.

Em conclusão, embora a população brasileira não tenha um padrão genético único definido, o potencial genético associado à exposição ambiental atua de modo significativo e interfere na expressão clínica da asma. Essa associação justifica a busca na identificação de diferentes fatores de risco/proteção nas diferentes regiões do Brasil. São necessários mais estudos locais que levem em conta fatores genéticos para melhor definição dos fatores de risco/proteção associados à expressão da asma em nosso país.

## Referências

1. Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. Epidemiologia clínica: elementos essenciais, 3ª ed. Porto Alegre: Artmed; 2003. p.281.
2. Moffatt MF, Kabisch M, Liang L, Dixon AL, Strachan D, Heath S, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. Nature. 2007;448:470-4.

3. Portelli MA, Hodge E, Sayers I. Genetic risk factors for the development of allergic disease identified by genome wide association. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):21-31.
4. Padrón-Morales J, Garcia-Solaesa V, Isidoro-Garcia M, Hernández-Hernández L, Garcia-Sánchez A, Hincapié-López G, et al. Implications of cytokine genes in allergic asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(6):603-8.
5. Arruda LK, Solé D, Baena-Cagnani CE, Naspietz CK. Risk factors for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(2):153-9.
6. Cooper PJ, Rodrigues LC, Cruz AA, Barreto ML. Asthma in Latin America: a public health challenge and research opportunity. *Allergy*. 2009;64:5-17.
7. Cooper PJ, Rodrigues LC, Barreto ML. Influence of poverty and infection on asthma in Latin America. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12:171-8.
8. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, 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 Respir J*. 2004;24(3):406-12.
9. Pastorino AC, Rimazza R, 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.
10. Kuschnir 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(2):142-8.
11. Casagrande RR, Pastorino AC, Souza RG, Leone C, Solé D, Jacob CM. Asthma prevalence and risk factors in schoolchildren of the city of São Paulo, Brazil. *Rev Saude Publica*. 2008;42(3):517-23.
12. Camelo-Nunes IC, Carvalho Mallozi M, Lanza FC, Solé D. Prevalence and associated factors for asthma in Brazilian and Japanese schoolchildren living in the city of São Paulo, Brazil. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2016;48(4):129-36.
13. Furlan FP, Andrade DM, Bichuete-Silva DC, Gonçalves TRT, Camelo-Nunes IC, Solé D. Risk factors associated with the development of asthma and allergic rhinitis among adolescents living in São Paulo - Brazil. In: 2014 AAAAI Annual Meeting, 2014, São Francisco-EUA. *J Allergy Clin Immunol*. 2014;133: abstract 263.
14. Porto Neto AC. Fatores de risco para asma e rinite alérgica em população de escolares na cidade de Passo Fundo, RS [tese de doutorado], Porto Alegre (RS), Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 2012. <http://capesdw.capes.gov.br/#20>
15. Oliveira-Santos S, Motta-Franco J, Barreto I, Solé D, Gurgel R. Asthma in adolescents - Prevalence trends and associated factors in northeast Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Sep 5. pii: S0301-0546(14)00127-X.
16. Cardozo CA. Epidemiologia e fatores de risco associados à asma em adolescentes de Curitiba. Tese Doutorado, Universidade Federal do Paraná, 2016. 194p.
17. Palvo F, Toledo EC, Menin AMCR, Jorge PP, Godoy MF, Solé D. Risk factors of childhood asthma in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *J Trop Pediatr*. 2008;54:253-7.
18. Barreto BA, Solé D. Prevalence of asthma and associated factors in adolescents living in Belem (Amazon region), Para, Brazil. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014;42(5):427-32.
19. Freitas MS, Monteiro JC, Camelo-Nunes IC, Solé D. Prevalence of asthma symptoms and associated factors in schoolchildren from Brazilian Amazon islands. *J Asthma*. 2012;49(6):600-5.
20. Coelho MA, Pinho L, Marques PQ, Silveira MF, Solé D. Prevalence and factors associated with asthma in students from Montes Claros, Minas Gerais, Brazil. *Cien Saude Colet*. 2016;21(4):1207-16.
21. Toledo EC. Prevalência e fatores de risco associados à asma em adolescentes residentes em São José do Rio Preto, São Paulo [tese de doutorado]. São José do Rio Preto (SP): FAMERP; 2009. <http://capesdw.capes.gov.br/capesdw/Pesquisa.do?autor=Eliana+Toledo&tipoPesqAutor=T&assunto=Asma&tipoPesqAssunto=T&ies=Faculdade+de+Medicina+de+S%3E3o+Jos%E9+do+Rio+Pr+eto&tipoPesqles=T&nivel=Doutorado&anoBase=2009>
22. 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. *Eur Respir J*. 1995;8:483-91.
23. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspietz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 1998;8:376-82.
24. Breda D, Freitas PF, Pizzichini E, Agostinho FR, Pizzichini MM. Prevalence of asthma symptoms and risk factors among adolescents in Tubarão and Capivari de Baixo, Santa Catarina State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2009; 25(11):2497-506.
25. Castro GC, Sousa LKC, Vera PVS, Lima LHO, Oliveira EAR, Lima RFS, et al. Sintomas e fatores de risco para asma entre escolares piauienses. *Acta Paul Enferm*. 2012;25(6):926-32.
26. Sousa CA, César CLG, Barros MBA, Carandina L, Goldbaum M, Pereira JCR. Prevalence of asthma and risk factors associated: population based study in São Paulo, Southeastern Brazil, 2008-2009. *Rev Saúde Pública*. 2012;46(5):825-33.
27. Chatkin MN, Menezes AB. Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81(5):411-6.
28. Jucá SCBMP, Takano AO, Moraes LSL, Guimarães LV. Asthma prevalence and risk factors in adolescents 13 to 14 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil. *Cad Saúde Pública*. 2012;28(4):689-97.
29. Azalim SP, Camargos P, Alves AL, Senna MIB, Sakurai E, Keller WS. Exposure to environmental factors and relationship to allergic rhinitis and/or asthma. *Annals of Agr Environ Med*. 2014;21:59-63.
30. Hedman L, Andersson M, Bjerg A, Forsberg B, Lundbäck B, Rönmark E. Environmental risk factors related to the incidence of wheeze and asthma in adolescence. *Clin Exp Allergy*. 2015;45(1):184-91.
31. van der Werff SD, Junco Díaz R, Reyneveld R, Heymans MW, Ponce Campos M, Gorbea Bonet M, et al. Prediction of asthma by common risk factors: a follow-up study in Cuban schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2013;23(6):415-20.
32. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Rosário NA, Sarinho EC; Brazilian ISAAC Group. Is allergic rhinitis a trivial disease? *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(9):1573-7.
33. IBGE - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Banco de dados em <http://www.ibge.gov.br/home/>. Acessado em 23/04/2016.
34. Foliaki S, Annesi-Maesano I, Tuuau-Potoi N, Waqatakirewa L, Cheng S, Douwes J, et al. Risk factors for symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: an ISAAC Phase III study. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008;12(7):799-806. - Erratum in *Int J Tub Lung Dis*. 2009; 13(1):150.
35. Lawson JA, Janssen I, Bruner MW, Hossain A, Pickett W. Asthma incidence and risk factors in a national longitudinal sample of adolescent Canadians: a prospective cohort study. *BMC Pulm Med*. 2014;14(1):51.
36. Garcia-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(6):503-8.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Dirceu Solé  
E-mail: [dirceu.sole@unifesp.br](mailto:dirceu.sole@unifesp.br)