

Prevalência de asma e de sintomas relacionados entre escolares de São Paulo, Brasil: 1996 a 1999 – Estudo da reatividade brônquica entre adolescentes asmáticos e não asmáticos – International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)*

Prevalence of asthma and related symptoms among schoolchildren living in São Paulo, Brazil: from 1996 to 1999 – Study of bronchial responsiveness among adolescents with active asthma and non-asthmatics adolescents – “International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)”

Inês Cristina Camelo-Nunes¹, Gustavo Falbo Wandalsen², Karyn Chacon de Melo², Charles Kirov Naspitz³, Dirceu Solé³

1 – Mestre; 2 – Mestrando; 3 - Professor Titular. Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia. Departamento de Pediatria UNIFESP - Escola Paulista de Medicina

*Trabalho agraciado com o prêmio “Oswaldo Seabra” durante o XXVII Congresso Brasileiro de Alergia e Imunopatologia.

Resumo

Objetivos: Avaliar a prevalência de asma e sintomas relacionados, em escolares da região Sul da cidade de São Paulo (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), comparando os dados atuais aos anteriores, da mesma localidade. Validar, de forma construtiva, o questionário escrito (QE) tendo o teste de broncoprovocação (TBP) com meta-colina (M) como “padrão ouro”.

Métodos: Respeitando o protocolo do ISAAC o QE, foi preenchido pelos pais e/ou responsáveis de escolares de seis a sete anos (N=1776) e pelos adolescentes (13-14 anos, N=2748). Entre os adolescentes foram selecionados, aleatoriamente 106 que referiram ter tido sibilos nos últimos doze meses (grupo Asma Ativa, AA) e 103 que responderam não a todas as questões referentes à asma (grupo Não Asmático, NA). Eles foram submetidos ao TBP com M, sendo obtida a concentração de metacolina capaz de reduzir queda de 20% nos valores basais de volume expiratório forçado no primeiro segundo (CP₂₀). Por meio da curva ROC (Relative Operating Characteristic) esta-beleceu-se a CP₂₀ capaz de separar AA de NA. Utilizando-a calculou-se os coeficientes de sensibilidade (S), especificidade (E), concordância (C) e os valores preditivos positivo (VPP) e negativo (VPN) para as questões de gravidade, diagnóstico médico de asma e asma atual.

Resultados: Comparando-se os dados de 1996 e 1999, não houve aumento da prevalência de asma diagnosticada entre escolares de seis a sete anos, em-bora maior gravidade fosse detectada. Entre os adolescentes, houve redução da prevalência de asma diagnosticada e de sua gravidade. Considerando-se a CP₂₀ de corte, verificamos que as questões de gravidade acompanharam-se de baixa S,

A questão sobre limitação da fala, por sua vez, revelou-se, para as duas CP₂₀ de corte, com S baixa, boas E e C, VPP de 100,0% e 100,0% respectivamente e VPN de 66,7% e 61,1% respectivamente (tabela 4).

Tabela 4 – Coeficientes de sensibilidade (S), especificidade (E) e concordância (C), valor preditivo positivo (VPP) e valor preditivo negativo (VPN) calculados para cada uma das questões analisadas, segundo a CP₂₀ de metacolina de corte (£ 4mg/ml e £ 7mg/ml).

	CP ₂₀ £ 4mg/ml					CP ₂₀ £ 7mg/ml				
	S	E	C	VPP	VPN	S	E	C	VPP	VPN
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Frequência das crises último ano	32,5	100,0	75,1	97,4	71,7	28,4	100,0	69,9	100,0	65,8
Distúrbio do sono último ano	27,3	99,2	72,7	95,5	70,1	23,9	99,2	67,5	95,5	64,2
Limitação da fala último ano	14,3	100,0	68,4	100,0	66,7	12,5	100,0	63,2	100,0	61,1
Asma alguma vez	49,4	99,2	80,9	97,4	77,1	43,2	99,2	75,6	97,4	70,6
Sibilos último ano	100,0	78,0	86,1	72,6	100,0	100,0	85,1	91,4	83,0	100,0

A questão relativa ao diagnóstico médico de asma foi, para ambas as CP₂₀ de corte, pouco sensível, bastante específica, com boa C, VPP de 97,4% e 97,4%, respectivamente e VPN de 77,1% e 70,6%, respectivamente (tabela 4).

altas E e C além de bons VPP e VPN. Entre os adolescentes AA verifica-mos valores médios de CP₂₀ significativamente menores, entre os que manifestaram quadros mais graves de asma.

Conclusões: Além do aumento na gravidade da asma entre os escolares de seis a sete anos e da redução da prevalência de asma diagnosticada e de sua gravidade entre os adolescentes, pudemos constatar (validação construtiva) que a questão “sibilos nos últimos doze meses” é o melhor quesito para separar AA de NA.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3):77-89 Asma, prevalência, epidemiologia, hiper-reatividade brônquica.

Abstract

Objectives: To evaluate the prevalence of asthma and asthma-related symptoms, in schoolchildren living in the south area of São Paulo (SP, Brazil) (International Study of Asthma and Allergies in Childhood, ISAAC), and to compare this current data to the previous similar data obtained in the same region. Another objective was the constructive validation of the written questionnaire (WQ), using the bronchoprovocation test (BPT) with methacholine (M) as the “gold standard”.

Methods: Following the ISAAC's protocol, the WQ was filled by the parents and/or guardians of 6-7 year-old schoolchildren (N=1776) and by adolescents (13-14 years, N=2748). Among the adolescents, 106 that referred to have had wheezing in the last 12 months (Active Asthma group, AA) and 103 that had answered no to all asthma questions (Non Asthmatic group, NA) were aleatory selected. They were sub-mitted to BPT with M and the concentration that induce a fall of 20% in the basal values of forced expiratory volume in the first second (PC₂₀) were obtained. This method was able to discriminate AA and NA (Relative Operating Characteristic Curve). Using the cutoff PC₂₀ the Sensitivity (Se), Specificity (Sp), Concordance (C) coefficients, and the Positive (PPV) and Negative (NPV) Predictable Values were calculated for the severity, medical diagnosis of asthma and current asthma.

Results: Comparing the data from 1996 and 1999 there was no increase in the prevalence of medical diagnosed asthma among the 6-7 year-old school-children, in spite of increasing in the severity. A decrease in medical diagnosed asthma and in asthma severity were observed, among the adolescents. Considering the PC₂₀ cutoff, the severity items were associated with lower Se, strong Sp and C with a higher VPP and VPN. Among the AA adolescents, severe asthma was associated with low values of methacholine PC₂₀.

Conclusions: Asthma severity increased among the 6-7 year-old schoolchildren. There was less medical diagnosed asthma and less severity among the adolescents. The question “wheezing in the last 12 months” is the best tool for

Já, a questão sobre a presença de sibilos no último ano revelou-se, para as duas CP₂₀ de corte, com S alta, boas E e C, VPP de 72,6% e 83,0%, respectivamente e VPN de 100,0% e 100,0%, respectivamente (tabela 4).

Finalmente, a análise comparativa entre os valores médios de CP₂₀ de M, entre os AA e NA, mostrou serem significativamente menores entre os AA (4,4mg/ml x 29,6mg/ml, respectivamente).

A tabela 5 demonstra, a relação entre a CP₂₀ de M e a gravidade do quadro clínico, entre os AA. Os AA que apresentaram quatro ou mais crises de sibilos, no último ano, tiveram valores significativamente menores, do que os com menos de quatro crises. De maneira semelhante, os que tiveram o sono prejudicado por sibilos, mais de uma noite por semana, no último ano, apresentaram valores significativamente menores, do que os que não tiveram comprometimento do sono (tabela 5). Os valores da CP₂₀ de M dos adolescentes cuja fala foi prejudicada por sibilos, no último ano, foram significativamente menores, do que os que não apresentaram tal comprometimento (tabela 5).

Tabela 5 – Médias dos valores de CP₂₀ de metacolina segundo a gravidade do quadro clínico, no grupo Asma Ativa.

Questão	Resposta	CP ₂₀ (mg/ml) média aritmética	P*
Frequência das crises	= 4	1,8	< 0,0001
	< 4	5,3	
Último ano	= 1 noite	2,5	< 0,004
	< 1 noite	5,0	
Limitação da fala	Sim	2,2	< 0,013
	Não	4,7	
Último ano			

Teste de Mann Whitney

Discussão

A falta de padronização na definição dos “ca-sos” e do método empregado justifica os fracassos na obtenção dos dados epidemiológicos sobre asma, assim como limita as comparações espaciais e temporais^{1,2,6}. Nesses os QEs têm sido muito utilizados por oferecerem várias vantagens sobre

discriminating AA from NA (cons-structive validation).

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2001; 24(3):77-89 Asthma, prevalence, epidemiology, bronchial hyper-responsiveness.

Introdução

A asma é uma das doenças crônicas mais comuns da infância. É heterogênea, tem múltiplos agentes desencadeantes, é potencialmente fatal e sua frequência e gravidade vêm aumentando em várias partes do mundo, nos últimos anos. A falta de uma definição para a asma, que seja largamente aceita em estudos epidemiológicos e a ausência de uma medida objetiva, com sensibilidade e especificidade elevadas, capaz de ser aplicada a crianças, têm dificultado demonstrar tal aumento. Muitos estudos evolutivos que pretendem documentá-lo, em determinado período de tempo, têm usado métodos diferentes de avaliação e estudado populações distintas, dificultando a interpretação e a comparação dos resultados observados¹.

Para que diferenças geográficas e no decorrer do tempo, na prevalência da asma, possam ser monitoradas, é importante que dados epidemiológicos precisos estejam disponíveis².

A maioria dos estudos sobre epidemiologia da asma refere-se a dados de prevalência, obtidos uma única vez e geralmente em pequenos grupos populacionais, mediante a aplicação de questionários. Esses estudos examinam a relação entre a asma e outras variáveis consideradas de interesse, como elas estão presentes numa população definida, num momento particular³. O emprego de método semelhante, para a mesma população em épocas distintas, ou para populações diferentes, é ponto fundamental para que possa ser realizado o confronto entre os índices de prevalência observados^{2,4}.

Todo questionário, com função discriminatória, necessita ser validado, ou seja, deve ser analisado no que tange à sua capacidade de distinguir a presença, ou ausência do problema, ou doença em estudo. Isso ocorre, em geral, por meio do cálculo dos coeficientes de sensibilidade e de especificidade. Entende-se por sensibilidade (S) de um instrumento a proporção de doentes corretamente por ele identificados (verdadeiros positivos) e por especificidade (E) a proporção de indivíduos sãos (sem a doença em questão)⁵.

No caso da asma, a validação de um questionário pode ser efetuada confrontando-se as respostas obtidas, com critérios separados e independentes, tais como: medidas da função pulmonar, testes de broncoprovocação com histamina ou metacolina, desencadeamento por exercício, visitas domiciliares e diagnóstico de asma por um médico⁵.

O "International Study of Asthma and Allergies in Children" (ISAAC) foi idealizado para maximizar o valor dos estudos epidemiológicos em asma e doenças alérgicas,

outros métodos, também empregados na identificação de indivíduos asmáticos (provas de função pulmonar, testes de broncoprovocação e desensibilização por exercício)^{1,2,6}.

Os QEs são muito aceitos, baratos, convenientes e não requerem equipamentos especiais. São razoavelmente independentes de circunstâncias imediatas, tais como época do ano em que são aplicados, temperatura atmosférica, umidade do ar, infecção de vias aéreas superiores e tratamento habitual, que podem afetar os resultados dos testes de provocação. São também fáceis de padronizar, principalmente os auto-aplicáveis. Apesar disso, é surpreendente o fato de não existir um QE que tenha sido largamente empregado para esse propósito^{2,6}.

O ISAAC foi idealizado com o intuito de, em se tendo um instrumento único, avaliar a prevalência das doenças alérgicas na infância, em várias partes do mundo e compará-las de modo mais fidedigno. O QE utilizado no ISAAC é de fácil compreensão e não depende da presença de um entrevistador, que é um dos fatores de erro à aplicação de questionários⁶. A sua validação aparente em nosso meio, demonstrou ser um instrumento adequado para separar asmáticos de não-asmáticos e de ser respondido pelos adolescentes⁹.

A) Prevalência da asma e sintomas relacionados

Na primeira fase do ISAAC, participaram na faixa etária de 13-14 anos, 119 centros de 45 países (Europa, Ásia, África, América do Norte, América do Sul e Oceania) com um total de 366106 estudantes entrevistados. Na faixa de seis e sete anos, participaram 74 centros de 34 países, sendo 208723 estudantes entrevistados¹². Os índices de devolução dos QEs distribuídos variaram entre 60% e 100%, sendo mais elevados entre os adolescentes¹². Baixos índices de devolução são indutores de erros e se relacionam de modo inverso à prevalência dos sintomas¹³. Em nosso estudo, o índice de retorno foi satisfatório.

A análise preliminar desses dados mostrou resultados muito variados. Considerando-se a prevalência cumulativa de asma diagnosticada por médico observou-se variação entre 1,3% e 30,8%, para a faixa etária de seis e sete anos e de 1,8% a 30,2%, para os de 13 e 14 anos¹². Os valores mais baixos foram documentados na República da Geórgia e Estônia e os mais elevados na Austrália^{12,14-32}. Fato semelhante ocorreu considerando-se a resposta afirmativa à questão "sibilos no último ano", observou-se prevalência cumulativa de 1,6% a 27,2%, na faixa de seis e sete e de 1,9 a 34,1%, na de 13-14 anos^{12,14-32}.

Em nosso estudo, em 1996, de acordo com a faixa etária analisada, observamos resultados distintos. A prevalência de asma diagnosticada, na faixa etária de seis e sete anos, foi significativamente superior entre os meninos, bem como o relato de sintomas associados à asma⁸. Avaliando os resultados de 1999, observamos o mesmo comportamento.

estabelecendo mé-todo padronizado capaz de facilitar a colaboração internacional e permitir a comparação entre os dados obtidos⁶. Esse estudo tem como pontos específicos: a) descrever a prevalência e a gravidade da asma, rinite e eczema, em crianças habitando diferentes centros e realizar comparações de pais e entre eles; b) obter medidas basais para assessorar futuras tendências na prevalência e gravidade dessas doenças; c) prover estrutura para estudos etiológicos posteriores em genética, tipo de vida, cuidados médicos e do ambiente capazes de afetar essas doenças⁶.

No Brasil, os estudos epidemiológicos referentes à asma são poucos e empregam métodos distintos na sua realização, desconhecendo-se a verdadeira dimensão da doença, nas diferentes regiões do país⁷. Tal fato tem dificultado muito o planejamento e a execução de programas que visem a sua prevenção. Determinamos a prevalência de asma e de sintomas relacionados, em população de escolares residentes na região Sul da cidade de São Paulo, como parte integrante do estudo ISAAC, comparando os dados atuais aos anteriormente obtidos, na mesma localidade⁸. Além disso, utilizando como “padrão ouro” o teste de broncoprovocação (TBP) com metacolina (M), procuramos validar, de forma construtiva, o questionário escrito (QE) padronizado do ISAAC.

Casuística e métodos

A) Prevalência da asma e de sintomas relacionados

Neste estudo, adotamos os mesmos critérios empregados na realização do estudo anterior⁸. Utilizamos o QE do ISAAC (parte referente à asma), validado após tradução para o português (cultura brasileira)⁹. A seleção dos escolares baseou-se em dados fornecidos pela Secretaria de Educação do Município de São Paulo, com relação à distribuição das escolas da região Sul da cidade de São Paulo. A distribuição percentual total das escolas particulares e públicas foi mantida. Foram selecionadas as escolas que tivessem alunos das duas faixas etárias: seis a sete anos e 13-14 anos. Os QEs foram distribuídos para serem preenchidos pelos pais ou responsáveis pelas crianças de seis a sete anos e pelos adolescentes, durante os períodos de junho a novembro de 1996 e junho a setembro de 1999. Participaram do estudo, no primeiro período avaliado, 3005 crianças (M=1459, F=1546), na faixa etária de seis a sete anos e 3008 adolescentes de 13 e 14 anos (M= 1465, F=1543). No segundo período do estudo, por sua vez, o QE foi respondido pelos pais de 1776 crianças (M=845, F=931) de seis a sete anos e, por 2748 adolescentes (M=1295, F=1453).

O preenchimento dos QEs foi realizado sob supervisão dos pesquisadores, observando-se as recomendações do ISAAC. Após a coleta, os dados foram transcritos para um banco de dados (Epi-Info) fornecido pelos coordenadores do Projeto ISAAC.

A frequência das respostas a cada uma das questões foi apurada, respeitando-se o sexo e a faixa etária, constituindo-

Embora tenhamos documentado, no grupo como um todo, um aumento na prevalência de asma diagnosticada por médico, este não foi estatisticamente significativo, o mesmo ocorrendo quando empregamos o escore global de corte. Por outro lado, considerando-se os quesitos que avaliam a gravidade da asma, pudemos documentar piora dos quadros sugerida pelo relato de maior frequência de crianças com mais de uma crise semanal e com distúrbios do sono.

Entre os adolescentes, em 1996, não observamos diferenças na prevalência de asma diagnosticada por médico, entre os sexos. Entretanto, entre as mulheres, houve maior prevalência de tosse seca à noite na ausência de infecção e de prejuízo do sono⁸. Tais dados refletiriam maior gravidade ou pior controle? No ano de 1999, observamos maior prevalência de “limitação de fala” por si próprios e de “tosse seca noturna”, entre as meninas. Analisando-se os grupos como um todo, documentamos redução significativa da prevalência de: asma diagnosticada por médico, crianças com escore global superior ao de corte e do relato de “mais de uma crise”, “distúrbio de sono” e de “chiado aos exercícios”. Esses dados sugerem redução da gravidade da asma, nessa faixa etária.

Já, em Curitiba a aplicação do QE do ISAAC em duas ocasiões distintas (1995 e 1998) revelou, em 1998, aumento tanto da frequência quanto da gravidade dos sintomas de asma, entre adolescentes, sem mudanças na prevalência de asma diagnosticada por médico^{33,34}.

Estudos prospectivos, realizados em várias partes do mundo, têm documentado um aumento da prevalência de asma, sobretudo entre escolares³⁵⁻³⁷.

Nossos dados são intrigantes, pois embora não tenhamos observado aumento significativo da prevalência de asma diagnosticada por médico, entre os escolares de seis e sete anos de idade, houve aumento da sua gravidade. Por outro lado, entre os adolescentes houve redução significativa de ambas.

É difícil explicar comportamentos distintos, com base na exposição ambiental extradomiciliar considerando-se que as duas populações de escolares se encontram, teoricamente, expostas ao mesmo nível de poluição atmosférica, por habitarem a mesma região.

Por outro lado é comum as crianças menores permanecerem muito mais tempo dentro do domicílio, do que os adolescentes. Assim, uma hipótese viável para explicar os aumentos de prevalência e gravidade da asma, no grupo entre seis e sete anos, seria a piora nas condições de moradia (= piora do ambiente intra-domiciliar), levando à maior exposição aos fatores desencadeantes e agravantes da doença (poeira, ácaros da poeira, mofo, pelos, etc.), mas será essa hipótese verdadeira e suficiente para justificar nossos achados?

Outro ponto a questionar diz respeito ao intervalo entre as

se assim quatro grupos. Foi feita a análise comparativa, respeitando-se o sexo e os anos da pesquisa. Analisamos também a prevalência de crianças definidas como asmáticas, empregando-se o critério de escore global de corte, respeitando-se sexo e ano da pesquisa⁹.

B) Validação construtiva

Para a validação construtiva, foram selecionados aleatoriamente, entre os adolescentes que responderam ao QE em 1999, 106 deles que haviam respondido sim à questão “Nos últimos doze meses você teve sibilos (chiado no peito)?” (grupo Asma Ativa, AA) e, 103 crianças que haviam respondido não a todas as questões referentes à asma (grupo Não-Asmático, NA).

Após prestados os devidos esclarecimentos aos pais ou responsáveis e obtido o consentimento pós-informado por escrito, esses adolescentes foram submetidos ao TBP inespecífica com M, conforme padronizado por Cockcroft¹⁰.

Os aerossóis das soluções teste foram gerados por um nebulizador De Vilbiss 645, operando em O₂ 6L/minuto. A primeira solução inalada foi salina (0,9%), seguida de concentrações crescentes de M (0,125; 0,25; 0,5; 1,0; 2,0; 4,0; 8,0 e 16 mg/ml). Essas soluções foram inaladas com respiração em volume corrente, durante dois minutos.

Os resultados foram expressos pelo Volume Expiratório Forçado (VEF₁) em um segundo obtido dois minutos após cada inalação. O teste foi encerrado quando se observava queda de 20% ou mais no valor do VEF₁ basal (pós-salina) ou, ao final da última concentração de M programada, caso essa queda não ocorresse. Finalmente, foram calculados, por interposição logarítmica, os valores da concentração provocativa capaz de induzir queda de 20% nos valores basais do VEF₁ (CP₂₀ de M).

Utilizando-se da curva ROC (Relative Operating Characteristic)¹¹ estabelecemos a CP₂₀ de M capaz de separar AA de NA (£ 7 mg/ml).

Tendo-se essa CP₂₀ de M de corte e a habitualmente empregada em nosso meio (£ 4 mg/ml), calculamos os coeficientes de S, de E e de concordância (C), o valor preditivo positivo (VPP) e o valor preditivo negativo (VPN) das questões relativas à gravidade do quadro clínico (frequência das crises, distúrbio do sono e limitação da fala), ao diagnóstico médico de asma (asma alguma vez) e à presença de asma ativa (atual) (sibilos no último ano).

Procedemos ainda, à análise comparativa dos valores de CP₂₀ de M dos grupos AA e NA e, entre os AA, avaliamos a relação entre a CP₂₀ e a gravidade do quadro clínico.

Esse estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa, da UNIFESP-EPM.

Para a análise dos resultados, utilizamos o teste do Qui-

avaliações. Seriam três anos suficientes para detectar variações significativas na prevalência da asma? Por conta disso, o intervalo de tempo inicialmente planejado pelo protocolo ISAAC, foi ampliado para cinco anos⁶. Além disso, o retardo no início da segunda fase (bronco-provocação com salina hipertônica, testes de exercício, testes cutâneos de hipersensibilidade imediata com aeroalérgenos, inquérito sobre outros sintomas e condições ambientais, coleta de amostras de poeira no domicílio e coleta de sangue para extração de DNA) justificou, também, essa ampliação³⁸.

Em estudo anterior, utilizando método distinto do ISAAC, verificamos que a prevalência de asma diagnosticada entre escolares (6 a 19 anos) de cinco cidades do Estado de São Paulo variou de 7,7% a 24,0%, sendo o valor médio de 15,9%. Na cidade de São Paulo, região Sul, a prevalência de asma diagnosticada foi de 17,4%, valor muito superior ao observado nesse estudo³⁹.

Outro ponto muito importante observado com a aplicação do protocolo ISAAC foi a constatação do subdiagnóstico da asma, ao empregar-se apenas o critério de asma diagnosticada por médico. Esses dados são melhor avaliados pela questão “sibilos no último ano” que é a de maior S e muito próxima do escore global de corte⁹.

B) Validação construtiva

Todo instrumento, com função discriminatória, necessita ser validado, ou seja, deve ser analisado no que tange à sua capacidade de distinguir a presença, ou ausência do problema, ou doença em estudo. Isso ocorre, em geral, por meio do cálculo dos coeficientes de S e de E⁵. Os problemas encontrados na validação de questionários têm levado a esforços, no sentido de se buscar medidas filosóficas mais “objetivas”, a serem utilizadas nos estudos de prevalência. Tais medidas, contudo, têm suas próprias limitações no que diz respeito, tanto à sua “objetividade”, quanto à sua praticidade⁴⁰.

No caso da asma, a validação de um questionário pode ser efetuada confrontando-se as respostas obtidas, com critérios separados e independentes, tais como: medidas da função pulmonar, TBP com histamina ou M, desencadeamento por exercício, visitas domiciliares e diagnóstico de asma por um médico⁵.

Embora a hiperreatividade brônquica (HRB) não seja específica da asma, sua análise fornece pelo menos um marcador confiável, de uma das características associadas à doença⁴¹. Assim, a medida da HRB tem sido, cada vez mais, utilizada na validação construtiva de questionários destinados aos estudos epidemiológicos sobre a asma⁴².

Tal validação consiste na classificação dos participantes do estudo como tendo, ou não HRB e no confronto dessa classificação com as respostas à determinada(s) questão(ões) (sim ou não)⁴¹. Desse modo, a S de uma

quadrado e o teste de Mann Whitney fi-xando-se em 5% (alfa < 0,05) o nível para a rejei-ção da hipótese de nulidade, assinalando-se os valores significantes.

Resultados

O índice de retorno dos QEs preenchidos foi de 72,0% e de 70,0% (1996 e 1999, respectivamen-te) para as crianças de seis e sete anos e de 94,0% e 96,0%, entre os adolescentes. Nas duas faixas etárias e em ambos os anos, observamos discreto predomínio de crianças do sexo feminino (tabela 1 e 2).

Tabela 1 – Prevalência de asma e de sintomas relacionados entre escolares de seis e sete anos, de acordo com o sexo, moradores na região Sul da cidade de São Paulo, SP, Brasil.

Questão	1996			1999		
	Masculino (N=1459)	Feminino (N=1546)	Total (N=3005)	Masculino (N=845)	Feminino (N=931)	Total (N=1776)
1 – Chiado alguma vez	53,0 ^a	45,7 ^b	49,3	43,3 ^a	41,6	45,3
2 – Chiado último ano	24,8	21,8	21,3	20,2	22,0	21,2
3 – Mais de uma crise	22,1 ^a	19,3	20,7	25,6 ^a	21,4	23,4 ^c
4 – Distúrbio do sono	14,6 ^a	11,4	12,9	15,9	15,0	15,4 ^c
5 – Limitação da fala	2,7	2,0	2,3	3,4	2,9	3,2
6 – Asma alguma vez	7,3 ^a	4,6	6,1	9,1 ^a	5,1	7,1
7 – Chiado aos exercícios	6,4 ^a	4,6	5,5	7,3	5,6 ^b	6,4
8 – Tosse seca noturna	36,7 ^a	31,8	34,2	36,1	35,8	35,9
Escore global = corte	23,8	20,4	22,0	26,7 ^a	22,2	24,4

Qui-quadrado: a,b,c = $p < 0,05$

a = comparando-se os sexos, respeitando-se o ano

b = comparando-se os anos, respeitando-se o sexo

c = comparando-se os anos considerando-se o grupo total

Tabela 2 – Prevalência de asma e de sintomas relacionados entre escolares de 13 e 14 anos, de acordo com o sexo, moradores na região Sul da cidade de São Paulo, SP, Brasil.

Questão	1996			1999		
	Masculino (N=14659)	Feminino (N=1543)	Total (N=3008)	Masculino (N=1295)	Feminino (N=1453)	Total (N=2748)
1 – Chiado alguma vez	42,3 ^b	45,5	45,4	41,3 ^a	44,7	42,9
2 – Chiado último ano	24,8 ^b	21,8	23,3	20,2	22,0	21,2
3 – Mais de uma crise	25,7 ^b	23,3	24,6 ^c	19,5	22,2	20,9
4 – Distúrbio do sono	14,1 ^b	12,4	12,0 ^c	8,4	10,3	9,4
5 – Limitação da fala	2,7	2,8	2,4	1,9	3,4 ^a	2,7
6 – Asma alguma vez	9,8	10,2	10,0 ^c	7,9	8,9	8,4
7 – Chiado	21,2 ^b	19,9 ^b	20,5 ^c	16,4	15,8	16,1

questão consiste na pro-porção dos indivíduos classificados como asmá-ticos, pela medida da HRB e que, com base nessa questão, conseguem ser identificados como asmá-ticos, entre o total de asmáticos. Já, a E diz res-peito à proporção de indivíduos classificados co-mo não asmáticos, pela medida da HRB, que são identificadas pela questão, como sendo não asmá-ticos, entre o total de não asmáticos⁵.

Na avaliação da HRB, vários métodos têm sido utilizados (p. ex. exercício, ar frio, M, histamina e alérgenos) o que, de certo modo, pode influenciar nos resultados desses estudos. Por terem menores probabilidades de efeitos indesejáveis, os TBP inespecífica têm sido os mais utilizados. Entre eles, o com M é o mais empregado em estudos epidemiológicos da asma, pois trata-se de método bem padronizado e seguro⁴⁰.

Para a realização dos TBP com M, uma amos-tra da população foi escolhida, posto que seria muito difícil realizá-los em todos os estudantes. Assim, o grupo NA foi definido entre os que res-ponderam não a todas as questões referentes à as-ma. Por outro lado, qual seria o melhor quesito para identificar os AA? Orientados pela validação inicial do QE do ISAAC, optamos pelos que res-ponderam sim à questões sobre “sibilos no último ano”, pois ela foi a que apresentou maiores S e E⁶.

Uma vez realizada a seleção dos escolares que compuseram cada um dos dois grupos, os TBP com M foram realizados e bem tolerados por to-dos eles. À semelhança do observado em vários estudos da HRB, que compararam crianças asmá-ticas com sadias⁴³⁻⁴⁵, observamos, entre os AA, valores médios de CP₂₀ de M, significativamente menores, quando comparados aos dos NA. Anali-sando os AA, em relação à gravidade da asma, observamos que os com quadros mais intensos apresentaram valores médios de CP₂₀ de M, sig-nificativamente menores, do que os demais. Esses dados corroboram a existência de uma relação in-versa entre, a gravidade da asma e os valores de CP₂₀ de M.

Em estudo pioneiro em nosso meio, Malozzi *et al*⁴⁵ determinaram a CP₂₀ de M £ 4mg/ml como a capaz de separar crianças asmáticas, de normais não asmáticas. Identificamos, pelo cálculo dos coeficientes de S e de E através da curva ROC, a CP₂₀ de M £ 7mg/ml como sendo a mais apropri-ada, para a nossa amostra. Tendo-se isso em men-te, as duas concentrações foram utilizadas na vali-dação construtiva do QE do ISAAC.

De modo similar, com as duas CP₂₀ de M em-pregadas na identificação de asmáticos, as ques-tões referentes à gravidade da asma (freqüência das crises, distúrbios do sono e limitação da fala) revelaram baixa S e E significativa. O diagnóstico médico de asma apresentou-se com valores mais elevados de S (>40%) e E elevada. Tais resulta-dos vêm corroborar a pouca capacidade que esses quesitos têm de identificar pacientes asmáticos, todavia, as taxas elevadas de VPP confirmam que a identificação dos asmáticos é feita de modo pre-ciso.

aos exercícios						
8 – Tosse seca noturna	30,0	35,8 ^a	33,0	28,7	34,5 ^a	31,8
Escore global = corte	22,5 ^b	28,0	25,3 ^c	18,4	20,4	19,4

Qui-quadrado: a,b,c = $p < 0,05$

a = comparando-se os sexos, respeitando-se o ano

b = comparando-se os anos, respeitando-se o sexo

c = comparando-se os anos considerando-se o grupo total

Na tabela 1 temos as freqüências de respostas para cada uma das questões das crianças de seis e sete anos, divididas segundo ano e sexo. A análise comparativa entre os sexos, respeitando-se os anos de estudo, mostrou freqüência significativamente maior de relatos de “chiado alguma vez”, “mais de uma crise” e “asma alguma vez” entre os meninos, nos dois anos de estudo. As prevalências de “distúrbio do sono”, “chiado aos exercícios” e “tosse seca à noite” foram significativamente maiores entre os meninos, apenas em 1996. O percentual de crianças com escore global acima do de corte foi significativamente maior entre os meninos, em 1999. Considerando-se o grupo como um todo, observamos freqüência significante-mente maior de “mais de uma crise” e de “distúrbios do sono”, no ano de 1999.

Entre os adolescentes (tabela 2), observamos prevalência significativamente maior de “tosse seca noturna” entre as meninas, nos dois anos de estudo. A freqüência de “limitação da fala” foi significativamente maior entre as meninas, em 1999. Ao compararmos os dois anos de estudo, respeitando-se o sexo, observamos prevalência significativamente maior de “chiado alguma vez”, “chiado no último ano”, “mais de uma crise”, “distúrbio do sono” e de adolescentes com escore global acima da nota de corte entre os meninos, em 1996. A prevalência de “chiado aos exercícios” foi significativamente maior para os dois sexos, em 1996. Analisando-se o grupo como um todo, verificamos freqüência significativamente maior de “mais de uma crise”, “distúrbio do sono”, “asma alguma vez”, “chiado aos exercícios” e de crianças com escore global acima da nota de corte, no ano de 1996.

Pela construção da curva ROC, observamos que a concentração de M capaz de separar, de modo mais apropriado, os AA dos NA foi 7 mg/ml (S=79,2% e E=100%).

Os valores de VEF₁ basal (pós inalação da salina) no grupo AA, estiveram entre 80,0% e 123,0% do previsto (média: 96,0%) e, no grupo NA entre 81,2% e 112,3% (média: 97,8%).

Na tabela 3 observamos o número de adolescentes, segundo os valores da CP₂₀ de M de corte (£ 4mg/ml e £ 7mg/ml), a gravidade do quadro clínico, o diagnóstico médico de asma e a presença de sibilos no último ano. Baseado

A questão sobre a presença de sibilos no último ano foi, para as duas CP₂₀ de corte, muito S, com boas E e C e, bons VPP e VPN. Esses resultados reforçam os dados anteriores que a apontaram como a questão de maior S e E, quando de sua validação anterior⁶.

É sabido que os testes utilizados na validação da HRB não são totalmente sensíveis nem específicos⁴⁰. Os resultados de diversos estudos sobre a reatividade das vias aéreas demonstram que a asma, quase sempre, é acompanhada de HRB, porém não estabelecem características temporais para essa associação, ou seja, não existem dados suficientes que permitam concluir que a HRB sempre preceda a asma⁴⁶.

A presença de HRB tem sido relatada em 6% a 8% de crianças normais, assintomáticas e pode estar ausente em cerca de um terço dos pacientes com sibilância recorrente, segundo alguns estudos⁴⁷. De maneira semelhante, pode estar presente em cerca de 3% dos adultos normais⁴⁷ e persistir em pacientes com história pregressa de asma embora, geralmente, em graus mais leves do que os observados em indivíduos com doença ativa⁴⁸.

A questão é que, talvez, a HRB represente o potencial para responder a determinados estímulos, mais do que a resposta a esses estímulos, por si só. Portanto, é possível que indivíduos com HRB inespecífica tenham maior tendência em manifestar sintomas de asma, se forem expostos a estímulos mais relevantes, estando essa manifestação, na dependência da exposição em si e também da intensidade com que ocorre.

Assim, é também possível, que a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo na asma seja determinada pela interação da reatividade inespecífica e da potência de um estímulo broncoconstritor^{47,49}.

Além disso, a HRB é apenas um dos mecanismos que contribuem para expressão clínica da obstrução ao fluxo aéreo e tal contribuição pode ocorrer de forma mais ou menos intensa em diferentes indivíduos e no mesmo indivíduo, em épocas diferentes⁴⁷. Com isso, embora a HRB esteja claramente relacionada à asma e possa estar envolvida em várias das vias pelas quais a obstrução variável ao fluxo aéreo ocorre, tal obstrução pode ocorrer independente da HRB e vice-versa⁵⁰.

Essas considerações talvez expliquem os motivos pelos quais, em nosso estudo, ao avaliarmos a HRB pelos TBP com M, não tenhamos observado um poder discriminativo mais efetivo e que fosse capaz de separar, sem contestação, asmáticos de não-asmáticos.

Em conclusão o estudo ISAAC em São Paulo (região Sul), realizado em duas ocasiões e com um intervalo de três anos, permitiu-nos observar maior freqüência e gravidade da asma, entre os meninos de seis e sete anos. Entre os adolescentes

nela e, res-peitando-se as CP₂₀ de M de corte estipuladas, foram calculados os coeficientes de S, E e C, o VPP e o VPN, para cada um dos critérios analisados (tabela 4).

Tabela 3 – Número de adolescentes segundo a CP₂₀ de metacolina de corte (£ 4mg/ml e £ 7mg/ml), a gravidade do quadro clínico, o diagnóstico médico de asma e a presença de sibilos no último ano.

Questão	Resposta	N	CP ₂₀ mg/ml	
			Total	£ 4
Frequência das crises	= 4	25	25	25
último ano	< 4	184	52	63
Distúrbio do sono	= 1 noite	22	21	21
último ano	< 1 noite	187	56	67
Limitação da fala	Sim	11	11	11
último ano	Não	198	66	77
Asma	Sim	39	38	38
alguma vez	Não	170	39	50
Sibilos	Sim	106	77	88
último ano	Não	103	0	0

A questão relativa à frequência das crises mostrou-se, para as duas CP₂₀ de corte estipuladas, com: S baixa, boas E e C, VPP de 97,4% e 100,0%, respectivamente e VPN de 71,7% e 65,8%, respectivamente (tabela 4).

De maneira semelhante, a questão sobre distúrbio do sono demonstrou ser, para ambas as CP₂₀ de corte, pouco sensível, muito específica, com boa C, VPP de 95,5% e 95,5%, respectivamente e VPN de 70,1% e 64,2%, respectivamente (tabela 4).



não houve diferenças, quanto ao sexo, da prevalência de asma e de sintomas, exceto para o número de crises e se tosse noturna, nas meninas. Embora a prevalência de asma tenha aumentado com a idade, a de sintomas foi maior entre as crianças de seis a sete anos e entre os adolescentes predominou o “chiado aos exercícios”. A definição de asma utilizada pelo ISAAC em nosso meio provavelmente leva a subdiagnóstico.

A validação construtiva do QE do ISAAC, tendo-se a CP₂₀ de M como “padrão ouro”, demonstrou ser a questão sobre “sibilos no último ano” (asma ativa) a com o melhor poder discriminativo, na separação de asmáticos de não-asmáticos. No nosso meio a utilização da questão sobre diagnóstico médico de asma (asma alguma vez) como critério para o diagnóstico de asmáticos, certamente, induz ao subdiagnóstico de asma.

Referências bibliográficas

- Phelan PD. Asthma in children: epidemiology. Changing prevalence, patterns, and treatment. *Br Med J.* 1994;308:1584-1585.
- Burr ML. Diagnosing asthma by questionnaire in epidemiological surveys. *Clin Exp Allergy.* 1992; 22:509-510.
- Wandalsen NF. Aspectos epidemiológicos das crises de asma brônquica na população infantil do município de Santo André, no período de 1975 a 1984. (Tese de Mestrado). São Paulo (São Paulo): - Escola Paulista de Medicina. 1988.
- Gregg I. Epidemiological research in asthma: the need for a broad perspective. *Clin Allergy.* 1986; 16:17-23.
- Florey CV, Leeder SR. Methods for cohort studies of chronic airflow limitation. W.H.O. Regional Publications, European series nº 12, 1982.
- 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 Resp J.* 1995;8:483-491.
- Solé D. Prevalência e mortalidade por asma na cidade de São Paulo. (Tese de Livre-Docência). São Paulo (São Paulo): Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina; 1997.
- Solé D, Yamada E, Vana AT, Costa-carvalho BT, Naspietz CK. Prevalence of asthma and related symptoms in school-age children in São Paulo, Brazil - International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC). *J Asthma.* 1999;36: 205-212.
- Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MCV, 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;8:376-382.
- Cockcroft DW, Killian KN, Mellon JJA, Hargreave FE. Bronchial reactivity to inhaled histamine: a method and clinical survey. *Clin Allergy.* 1977;7: 235-243.
- Fletcher RH, Fletcher SW, Wagner EH. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*, 3ª ed, Porto Alegre:Artes Médicas, 1996.
- The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variations in the prevalence of wheezing and asthma symptoms: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Resp J.* 1998;12:315-335.
- Papageorgiou N, Gaga M, Avarlis P, Tsipra S, Vounatsi M, Reppas C, et al. Response rates influence the estimation of prevalence and asthma-like symptoms. *Eur Resp J.* 1995;8:53(S).
- Gamkrelidze A, Khetsuriani N, Gotua M, Gumia N. ISAAC study in the republic of Georgia: childhood asthma. *Allergy.* 1996;51:44.

15. Riikjarkv MA, Annus T, Joost K, Taba R, Björks-ten B. The Prevalence of asthma, rhinitis and ec-zema in Estonian schoolchildren (ISAAC Study). *Eur Resp J.* 1995;8:495(S).
16. Lis G, Breborowicz A, Pietrzyk JJ, Swiatly A, Alkiewicz J. Prevalence of asthma and allergic rhinitis in Polish schoolchildren using a standar-dized international protocol (ISAAC). *Allergy.* 1997;52:25.
17. Nystad W, Magnus S, Roksund O, Svidal B, He-tlevik O, Carlsen KH. Prevalence of asthma using the ISAAC-Questionnaire, and age specific incidence rates among school-children. *Eur Resp J.* 1995;8:283(S).
18. Pekkanem J, Husman T, Lindberg M, Kajosaari M, Koivikko A, Soininen L. Prevalence of child-hood asthma (ISAAC) in Finland. *Eur Resp J.* 1995;8:144(S).
19. Peroni DG, Piacentini GL, Zizzo MG, Boner AL. Prevalence of wheezing in childhood in North- -eastern Italy. *Eur Resp J.* 1995;8:283(S).
20. Annesi L, Oryszczyn MP, Charpin D, Vervloet D, Tunon De Lara M, Taytars A, *et al.* Asthma pre- valence and severity in childhood. The French ISAAC Study. *Eur Resp J.* 1996;9:411(S).
21. Gratziou CH, Priftis K, Nanas CH, Ayvazis V, Tsanakas I. Prevalence of asthma, rhinitis and eczema in Greek children. *Allergy.* 1997;52:64.
22. Benitez MF, Guillen F, Marin B, Pajaron MJ, Brun C, Aguinaga I, *et al.* International Study of Asthma and Allergies in Childhood. Results of the first phase of the ISAAC project in Pamplona, Spain. *J Invest. Allergol Clin Immunol.* 1996;6: 288-293.
23. Rosado Pinto J, Drummond Borges F, Nunes C, Santos J, Chieira L, Correia M. Prevalence of rhinitis and asthma in Portuguese teenagers (ISAAC Study). *Eur Resp J.* 1996;9:233(S).
24. Almeida MM, Câmara R, Marques A, Ornelas P, Romeira J, Neuparth N, *et al.* Prevalence of as- thma and atopy in Madeira archipelago school-children. *Eur Resp J.* 1996;9:232(S).
25. Riedler J, Gamper A, Schimied R, Eder W, Ober-feld G. Prevalence of asthma and bronchial hyper-responsiveness to hypertonic saline in Austrian schoolchildren (ISAAC). *Eur Resp J.* 1996;9: 232(S).
26. Lai CKW and the ISAAC Western Pacific Re-gion. Comparison of the prevalence and severity of asthma in schoolchildren in Western Pacific re-gion using the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Protocol. *Eur Resp J.* 1996;9:411(S).
27. Asher MI, Barry D, Clayton T, Crane J, D'souza WD, Ellwood P, *et al.* Self-reported wheezing and symptoms of allergic rhinitis in children: ISAAC Phase One 1992-3. *ISAAC Newsletter Doc 066, maio 1996.*
28. Pizzichini MMM, Faulkner T, Tedesco R, Faul-man G, Sears MR. Prevalence severity and diag-nosis of asthma in 6-7 years old Children. *Eur Resp J.* 1995;8:283(S).
29. Robson B, Woodman , Burgess C, Crane J, Pearce N, Shaw R, *et al.* Prevalence of asthma symptoms among adolescents in the Welligton region, by area and ethnicity. *N Z Med J.* 1993;106:239-241.
30. Robertson CF, Dalton M, Peat J, Haby M, Bau-man A, Kennedy JD, *et al.* Prevalence of asthma in Australian schoolchildren using a standardized international protocol. *Eur Resp J.* 1995;8:495.
31. Mallo J, Clayton T, Asher I, Williams H, Beasley R. ISAAC findings in children aged 13-14 years – An overview. *ACI International.* 1999;11:176-182.
32. Shamssain MH, Shamsian N. Prevalence and se-verity of asthma, rhinitis, and atopic eczema: the north east study. *Eur Resp J.* 1999;14:4-11.
33. Ferrari FP, Rosário Fº NA, Ribas LFO, Callefe LG. Prevalência de asma em escolares de Curitiba – Projeto ISAAC. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74:299-305.
34. Trippia SG. Prevalência de asma e atopia em es-colares de 13-14 anos de idade na cidade de Curi-tiba. (Tese de Mestrado). Curitiba (Paraná): - Uni-versidade Federal do Paraná; 1999.
35. Ninan TK, Russel G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen school-children: evidence from two surveys 25 years apart. *Br Med J.* 1992;304: 873-

875.

36. Endre L. Increasing frequency of childhood asthma in Budapest (Hungary) between 1995 and 1999. XVI World Congress of Asthma, Buenos Aires (Argentina), Monduzzi Editore, p 105-110, 1999.

37. Holmen TL, Bjermer L. Asthma and wheezing among teenagers in Nord-Trøndelag, Norway; prevalence and relation to smoking exposure and pets. *Eur Resp J*. 1996;9:232(S).

38. International Study of Asthma and Allergies in Childhood – Phase two (Manual), 1998.

39. Braga CR, Juliani AP, Barba TFR, Yamada ES, Vanna AT, Toledo EC, *et al*. Estudo multicêntrico sobre prevalência da asma em escolares de São Paulo. *Rev Ped Pern*. 1997;10:ATL 28.

40. Pearce R, Beasley R, Burgess C, Crane J. Asthma morbidity: measuring asthma prevalence. In Pearce R, Beasley R, Burgess C, Crane J, ed *Asthma epidemiology – Principles and methods*. 1ª ed. Oxford: Oxford University Press. 1998; p 75-114.

41. Burney PGJ, Laitinen LA, Perdrizet S. Validity and repeatability of the IUATLD (1984) bronchial symptoms questionnaire: an international comparison. *Eur Resp J*. 1989;2:940-945

42. Rijcken B, Scouten JP. Measuring bronchial hyperresponsiveness in epidemiology. *Eur Resp J*. 1993;6:617-618.

43. Hopp RJ, Bewtra AK, Nair NM, Towley RG. Specificity and sensitivity of methacholine inhalation – challenge in normal and asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol*. 1984;74:154-158.

44. Michavila GA, Martorell AA, Sole JA, Torro DM, Cerda MJ, Alvarez AV. Test de metacolina para el estudio de la hiperreactividad bronquial inespecifica em la edad pediátrica. *Na Esp Pediatr*. 1986;25: 411-416.

45. Mallozi MC, Solé D, Naspitz CK. Broncoprovocação com histamina e metacolina em crianças com asma brônquica e em controle normais. *J Pneumol*. 1991;17:69-73.

46. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Global strategy for asthma management and prevention NHLBI/ WHO workshop. Geneva, WHO, 1995. 176p. NHI offset Publication, 95-3659.

47. Josephs LK, Gregg I, Holgate ST. Does non-specific bronchial responsiveness indicate the severity of asthma? *Eur Resp J*. 1990;3:220-227.

48. Towley RG, Ryo UY, Kang B. Bronchial sensitivity to methacholine in asthmatic subjects free of symptoms for one to twenty-one years. *J Allergy*. 1971;47:91-92.

49. Cockcroft DW, Ruffin RE, Frith PA. Determinants of allergen-induced asthma: dose of allergen, circulating IgE antibody concentration and bronchial responsiveness to inhaled histamine. *Am Rev Respir Dis*. 1979;120:1053-1058.

50. Sears MR, Jones DT, Holdaway MD. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax*. 1986;41:283-289.

Endereço para correspondência

Inês Cristina Camelo-Nunes
R. dos Otonis, 725 - Vila Clementino
04025-002 - São Paulo - SP
Tel: 0XX-11-5579.1590

[\[Home Page SBAI\]](#) [\[Índice Geral\]](#) [\[Índice do Fascículo\]](#)

A Revista Brasileira de Alergia e Imunopatologia é publicação oficial da Sociedade Brasileira de Alergia e Imunopatologia.

Copyright 2001- SBAI - Av. Prof. Ascendino Reis, 455 - São Paulo - SP - Brasil - CEP: 04027-000