



Sensibilização a aeroalérgenos em adultos jovens vivendo na região sul do Brasil

Sensitization to aeroallergens among young adults living in southern Brazil

Maria Sonia Dal Bello, MD, MSc¹; Márcia L. M. Schneider, MD, MSc¹;
Marlene Doring, PhD²; Larissa M. Gomes^{1,3}; Tainã C. Mistura^{1,3}

RESUMO

Objetivo: Estudos epidemiológicos sobre rinite foram realizados em crianças e adolescentes, entretanto a população adulta tem sido pouco avaliada, uma vez que o protocolo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) não foi validado para essa faixa etária. O objetivo do presente trabalho foi determinar a frequência de rinite e de sensibilização a aeroalérgenos em adultos jovens. **Métodos:** Estudo de série, com participação de 236 estudantes de Medicina, com idades entre 16 e 32 anos, que preencheram o questionário ISAAC módulo Rinite. Subgrupo de indivíduos que relataram sintomas de rinite no questionário ISAAC foi submetido a testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (*prick test*), com extratos de ácaros da poeira domiciliar e polens de gramíneas. **Resultados:** A idade média dos participantes foi de 21,4 anos ($\pm 2,4$). Cento e setenta e um estudantes (72,5%) relataram sintomas de rinite, e 156 destes (91,2%) apresentaram sintomas nos últimos 12 meses. Cento e dezesseis indivíduos (67,8%) relataram lacrimejamento e prurido ocular associados. Rinite foi mais frequente no sexo feminino (62,2%). Dos 63 indivíduos que realizaram *prick-test*, 79% tiveram teste positivo para algum alérgeno, sendo a maioria (88%) positiva tanto para ácaros quanto para polens. Houve associação entre ocorrência de sintomas de rinite nos meses de janeiro, fevereiro, setembro, outubro, novembro e dezembro e testes cutâneos positivos para azevém ($p < 0,05$). **Conclusão:** A alta frequência de rinite sugere a necessidade de ações conjuntas da saúde ambiental e da saúde coletiva, visando à diminuição da exposição a alérgenos ambientais derivados de polens e ácaros.

Descritores: Rinite, *Lolium*, *Paspalum*, *Dermatophagoides*.

ABSTRACT

Objective: Epidemiological studies on rhinitis have been conducted with children and adolescents, but fewer studies have assessed adults, as the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) protocol has not been validated for this age group. The aim of the present study was to determine the frequency of rhinitis and sensitization to aeroallergens in young adults. **Methods:** This series study comprised 236 medical students aged between 16 and 32 years who answered the Rhinitis module of the ISAAC questionnaire. Individuals reporting rhinitis symptoms on the ISAAC questionnaire underwent skin prick testing with house dust mite and grass pollen extracts. **Results:** The mean age of participants was 21.4 years (± 2.4). One hundred seventy one students (72.4%) reported symptoms of rhinitis, and 156 of those (91.2%) presented symptoms in the past 12 months. One hundred and sixteen individuals (67.8%) reported associated tearing and eye itching. Rhinitis was more frequent in females (62.2%). Among the 63 subjects who underwent skin prick testing, 79% had a positive result for at least one allergen, and the majority (88%) resulted positive for both mite and pollen extracts. There was a significant association between rhinitis symptoms in the months of January, February, September, October, November, and December and positive skin tests for rye grass ($p < 0.05$). **Conclusion:** The high frequency of rhinitis found in our study suggests the need for joint actions by environmental and public health agencies, aimed at reducing exposure to environmental pollen and mite allergens.

Keywords: Rhinitis, *Paspalum*, *Lolium*, *Dermatophagoides*.

¹ Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, RS.

² Curso de Enfermagem da Universidade de Passo Fundo, RS.

³ Estudantes de Medicina da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, RS.

Correspondência para:

Márcia Lacerda de Medeiros Schneider
E-mail: mlms2009@hotmail.com
ou mlms@upf.br

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

Submetido em 12/04/2013,
aceito em 27/11/2013.

INTRODUÇÃO

Rinite é uma inflamação da mucosa nasal caracterizada por sintomas como espirros e/ou gotejamento pós-nasal; prurido nos olhos, no nariz e no palato; rinorreia e obstrução nasal¹. Considerada uma das principais doenças crônicas, afeta cerca de 20 a 30% dos indivíduos, sendo importante causa de redução da qualidade de vida, absenteísmo escolar e do trabalho, resultando, também, em aumento de custos para a saúde pública². Além disso, pode predispor a outras condições, entre as quais rinosinusite, otite média, polipose naso-sinusal, faringite, asma e distúrbios do sono³.

A prevalência de rinite tem aumentado significativamente no mundo. Nos Estados Unidos, estima-se que 10 a 30% da população adulta esteja acometida por rinite alérgica. No Canadá, a estimativa é de 10 a 20%; e, no Brasil, de 30%. Diversas causas têm sido apontadas como responsáveis pelo crescente número de casos de rinite, destacando-se as alterações ambientais proporcionadas pela vida moderna nos grandes centros urbanos⁴. O Brasil está no grupo de países que apresentam as maiores taxas de prevalência de asma e de rinite alérgica no mundo⁵. Em diversos estudos, observa-se uma variação de prevalência em nosso país, que pode ser explicada em parte pela dificuldade na obtenção de dados epidemiológicos precisos e pela falta de definições claras de rinite na literatura³.

As doenças de natureza alérgica do trato respiratório podem ser classificadas em *perenes* e *sazonais*. As alergias perenes são mais comuns, tendo sintomas contínuos ou intermitentes, mas sem um padrão rígido de ocorrência⁶. A alergia sazonal, também denominada polinose, é desencadeada por polens aéreos⁷. Em nosso país é mais recorrente nas regiões de clima temperado, e surge, periodicamente, nos meses de setembro a dezembro, época de polinização de gramíneas. O agente mais importante é o azevém (*Lolium multiflorum*), uma gramínea forrageira, que representa a principal causa de polinose na região sul. Não é nativa e acredita-se que tenha sido trazida por imigrantes europeus para ser usada na agricultura. Além da rinite, a conjuntivite alérgica é também uma condição associada à polinose, com ocorrência de sintomas nasais e oculares intensos em até 97% dos casos⁸⁻¹⁰. Em nosso país como um todo, a alergia a ácaros da poeira domiciliar constitui-se em problema de saúde pública. Em nosso meio, ácaros representam um dos componentes mais importantes da poeira domiciliar, sendo encontrados também em ambientes públicos, como nas escolas, o que justifica agravamento de sintomas nesses locais⁸.

O questionário escrito autoaplicável do protocolo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi desenvolvido em 1991, como uma iniciativa conjunta entre Auckland, Nova Zelândia, para conduzir

um estudo internacional comparativo com objetivo de avaliar gravidade da asma, e Bochum, Alemanha, para realizar um estudo internacional visando monitorizar as tendências ao longo do tempo e os determinantes da prevalência de asma e alergia em crianças. O módulo rinite é composto por seis questões que visam diferenciar os indivíduos com e sem rinite na população geral. Ele representa, hoje, o instrumento mais empregado, por ser de fácil compreensão, baixo custo e independente da aplicação por entrevistador treinado¹¹⁻¹³. No Brasil, o protocolo ISAAC foi validado para as faixas etárias de 6 a 7 anos e de 13 a 14 anos, para diagnóstico de rinite alérgica, por Esteves et al., em 1999¹². Desde então, numerosos estudos epidemiológicos sobre rinite foram relatados em crianças e adolescentes. A população adulta, porém, tem sido pouco avaliada, uma vez que o instrumento não foi totalmente validado para essa faixa etária, dificultando a realização de comparações.

Os testes cutâneos para alérgenos inalantes podem ser positivos em cerca de 10 a 15% dos indivíduos assintomáticos¹⁴. Entre os pacientes com doença alérgica, a positividade pode chegar a 80%, dependendo da região e dos alérgenos estudados^{15,16}. Por ser o *Dermatophagoides pteronyssinus* um dos principais ácaros desencadeantes de rinite alérgica na maior parte do país, seguido pela *Blomia tropicalis*¹⁷, e, também, pelas gramíneas *Lolium multiflorum* e *Paspalum notatum*, de ocorrência significativa no sul do Brasil¹⁸, objetivou-se neste estudo determinar a frequência de rinite, bem como a gravidade dos sintomas, e também avaliar a sensibilização a estes aeroalérgenos em adultos jovens.

SUJEITOS E MÉTODOS

Trata-se de um estudo de série de casos, realizado entre abril de 2010 e janeiro de 2011, envolvendo uma amostragem de conveniência. A população alvo foi de 380 adultos jovens acadêmicos da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo, RS, matriculados no primeiro ao quinto ano. Destes, 236 responderam ao questionário ISAAC.

Abordando somente o componente rinite, o questionário ISAAC foi entregue aos alunos em sala de aula, juntamente com o termo de consentimento livre e esclarecido. Consideraram-se casos de rinite atual os indivíduos que relataram os sintomas de espirro ou coriza, sem estar com gripe ou resfriado, nos últimos 12 meses. Foram denominados casos de rinoconjuntivite alérgica os participantes que, acompanhando os sintomas nasais, apresentavam lacrimejamento ou prurido ocular. A gravidade dos sintomas foi avaliada por meio das respostas às perguntas sobre quantas vezes, nesses últimos 12 meses, tais problemas atrapalharam suas atividades diárias¹⁹. Os estudantes cujas respostas ao

questionário eram compatíveis com o diagnóstico clínico de rinite foram convidados a realizar o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata de puntura (*prick test*). Os testes foram realizados em Clínica de Alergia por equipe treinada, na superfície volar do antebraço, usando a técnica percutânea de Pepys. Extratos de gramíneas *Lolium multiflorum* (azevém) e *Paspalum notatum* (Capim Bahia) e das espécies de ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*, (IPI ASAC, Brasil), foram utilizados no presente estudo. O teste cutâneo foi considerado positivo quando houve a formação de pápula com diâmetro maior ou igual a 3 mm x 3 mm em relação à reação provocada pela histamina. A reação foi classificada em negativa/não reagente ou intensidades leve (menor que 5 mm), moderada (de 5 a 10 mm) ou grave (maior que 10 mm de reação).

Os resultados foram processados no *software Statistical Package for the Social Sciences (SPSS)*, versão 18.0. O teste qui-quadrado foi utilizado para análise das possíveis associações entre as variáveis categóricas, com nível de significância estabelecido de 5%.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da instituição com o parecer número 061/2010. Todos os participantes da pesquisa assinaram Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

Responderam ao protocolo ISAAC 236 acadêmicos, sendo 59,7% do sexo feminino. A média de idade foi 21,4 anos (DP = 2,4), sendo 21,9% entre 16 e 19 anos; 68,9% entre 20 e 24 anos; e 9,2% entre 25 e 32 anos. Os casos de rinite foram mais frequentes no sexo feminino, em 62,2% dos estudantes. Cento e setenta e um estudantes (72,5%) relataram ter tido espirros ou coriza quando não estavam com gripe ou resfriados. Destes, 156 (91,2%) referiram esses sintomas nos úl-

timos 12 meses (rinite atual), e 116 (67,8%) referiram apresentar lacrimejamento e prurido ocular associados. Entretanto, somente 139 dos 236 (58,8%) estudantes avaliados tinham diagnóstico prévio de rinite. Quando analisados os sintomas de rinite em relação ao sexo, observou-se uma frequência maior no sexo feminino (Tabela 1). Quanto às atividades diárias, 17% relataram interferência moderada e somente 2% referiram ter suas atividades rotineiras muito comprometidas pelos sintomas da doença.

Dos 156 indivíduos que apresentaram sintomas de rinite nos últimos 12 meses, 63 (40%) realizaram teste cutâneo de hipersensibilidade imediata. Destes, 50 (79,4%) tiveram o teste positivo para algum alérgeno, sendo a maioria (88%) positiva tanto para extrato de ácaros quanto de polens de gramíneas. A prevalência de testes positivos para ácaros *D. pteronyssinus* e *D. farinae* foi semelhante (77,8% e 76,2%, respectivamente). Quanto aos polens de gramíneas, o azevém predominou (68,3%) (Tabela 2). Houve associação entre a ocorrência de sintomas de rinite nos meses de janeiro, fevereiro, setembro, outubro, novembro e dezembro e testes cutâneos positivos para azevém ($p < 0,05$) (Tabela 3). De forma semelhante, houve associação entre presença de sintomas nos meses de janeiro, fevereiro, setembro, outubro e novembro e presença de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos para o ácaro *D. pteronyssinus* ($p < 0,05$) (Tabela 3). Por outro lado, não houve associação de sensibilização ao ácaro *Blomia tropicalis* e a gramínea *Capim Bahia* com ocorrência de sintomas de rinite nos meses do ano.

DISCUSSÃO

Atualmente, o questionário ISAAC representa um dos métodos mais utilizados para avaliar sintomas de rinite e outras doenças alérgicas no mundo. Possui alto valor preditivo para diagnóstico de indivíduos com rinite. Contudo, devido à falta de estudos na população adulta,

Tabela 1 - Frequência dos indicadores de rinite pelo questionário *International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)* de acordo com o sexo

Indicadores de rinite	Total	Masculino		Feminino	
		n	%	n	%
Coriza e espirros na vida	171	67	39,2	104	60,8
Coriza nos últimos 12 meses	156	59	37,8	97	62,2
Lacrimejamento/prurido ocular	116	43	37,1	73	62,9

a comparação entre resultados obtidos em diferentes regiões deve ser analisada com cautela.

A diferença entre a frequência de rinite encontrada no estudo e a frequência de rinite diagnosticada previamente nos mesmos pacientes sugere a existência do subdiagnóstico da doença. A frequência de rinite no presente estudo foi superior à prevalência de rinite relatada por Dal Bello, em 2003, entre adolescentes de 13 a 14 anos, no mesmo município²⁰.

Tabela 2 - Frequência de positividade a testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (*prick test*) para ácaros e polens de gramíneas em 63 adultos jovens com sintomas de rinite, identificados por questionário ISAAC

Ácaros e polens	n	%
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	49	77,8
<i>Dermatophagoides farinae</i> *	48	76,2
<i>Lolium multiflorum</i> (azevém)	43	68,3
<i>Blomia tropicalis</i>	31	49,2
<i>Paspalum notatum</i> (grama Bahia)	31	49,2

* Apresenta extensa reatividade cruzada com *Dermatophagoides pteronyssinus*.

Os indivíduos que tiveram testes cutâneos de hipersensibilidade imediata positivos e negativos tiveram idade média semelhantes. A rinite alérgica pode ocorrer em qualquer idade, mas a maioria dos pacientes desenvolve sintomas quando crianças ou adultos jovens²¹. A maior frequência encontrada no sexo feminino em nosso estudo foi semelhante ao encontrado por Vieira et al. em 2012²².

Ao avaliarmos o quadro clínico, a maioria apresentou sintomas nasais nos últimos 12 meses, e a metade apresentou, também, sintomas oculares no mesmo período. No estudo realizado por Esteves et al., em Curitiba, PR, a prevalência desses sintomas, em adultos avaliados pelo mesmo questionário, foi menor⁶. Esses dados são de extrema importância, uma vez que a presença de sintomas oculares remete ao diagnóstico de rinite sazonal, em que a maioria dos pacientes com polinose tem conjuntivite alérgica associada à rinite²³. Solé et al. relataram que os sintomas foram mais intensos no período de maio a agosto na região Sul, enquanto que nas cidades do Nordeste não houve diferença na prevalência dos sintomas nasais de acordo com os meses do ano²⁴.

No presente estudo, grande parte dos estudantes teve doença leve a moderada, com interferência moderada a intensa em sua vida diária em 19% dos casos, sendo coriza e espirros os sintomas mais prejudiciais.

Tabela 3 - Associação entre relato de sintomas nos meses do ano e presença de reação positiva a testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (*prick test*) para pólen de azevém e ácaros *Dermatophagoides pteronyssinus* e *D. farinae*

Mês	Teste cutâneo positivo					
	<i>Lolium multiflorum</i>		<i>D. pteronyssinus</i>		<i>D. farinae</i>	
	Sim (%)	p	Sim (%)	p	Sim (%)	p
Janeiro	87,5	0,01	91,7	0,03	91,7	0,02
Fevereiro	82,1	0,03	89,3	0,04	89,3	0,03
Março	64,1	0,26	71,8	0,12	71,8	0,23
Abril	70,6	0,43	82,4	0,26	82,4	0,17
Maio	67,7	0,57	80,6	0,40	80,6	0,30
Junho	63,3	0,29	80	0,46	80	0,35
Julho	64,3	0,36	78,6	0,56	78,6	0,46
Agosto	71	0,42	83,9	0,20	80,6	0,30
Setembro	77,5	0,03	90	< 0,05	87,5	0,01
Outubro	82,4	0,01	91,2	0,01	88,2	0,02
Novembro	83,3	0,03	91,7	0,03	91,7	0,02
Dezembro	85,7	0,04	90,5	0,07	90,5	0,05

No estudo de Fenner et al., a maioria dos adolescentes referiu que os sintomas nasais interferiram um pouco nas suas atividades diárias, enquanto uma pequena parcela relatou moderada interferência²⁵. Da mesma forma, no estudo realizado por Esteves et al., a interferência de sintomas nasais nas atividades diárias foi referida por adultos⁶.

O presente estudo foi realizado em Passo Fundo, um município de clima subtropical úmido, com quatro estações bem definidas. Uma característica importante da cidade é o predomínio da atividade de plantio de grãos e consequente introdução de gramíneas com pólen de elevado potencial alergênico, além do aumento das áreas desmatadas, alterando o equilíbrio ambiental da região. Tais fatores podem contribuir com a sensibilização ao pólen de gramíneas com padrão sazonal em meses frios, aumentando os casos de doenças atópicas com periodicidade anual, durante a polinização²⁶. Para compreender a associação entre a ocorrência mais frequente de sintomas de rinite nos meses de janeiro, fevereiro, setembro, outubro, novembro e dezembro entre pacientes alérgicos a ácaros e a polens de azevém, é importante destacar que estes meses correspondem ao período de polinização das espécies de gramíneas testadas, reforçando a relação entre os agentes e o diagnóstico.

Alergia a pólen de gramíneas é mais frequente em adultos do que em crianças, embora a sensibilização possa começar na infância. Estudos em nosso meio revelaram aspectos importantes da alergia a pólen em crianças. Investigação de sensibilização alérgica em coorte de 1.549 crianças asmáticas atendidas em primeira consulta durante período de 5 anos em Unidade de Alergia Pediátrica em Curitiba, revelou que 19,1% tinham teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo para extrato de *Lolium perenne*, sem no entanto exibirem sintomas de doença alérgica sazonal²⁷. Análise de amostras de soro de crianças com rinite alérgica persistente, não sazonal, foi realizada pelo método ImmunoCAP-ISAC para 103 alérgenos. Neste método, podem ser detectados anticorpos IgE para alérgenos das gramíneas *Phleum pratense* (Phl p 1, Phl p 2, Phl p 4, Phl p 5, Phl p 6, Phl p 7, Phl p 11 e Phl p 12) e *Cynodon dactylon* (Cyn d 1)²⁸. É importante destacar que *Phleum* é uma *poacea* como *Lolium*, havendo extensa reatividade alérgica cruzada entre os dois gêneros. Por outro lado, reatividade cruzada não tem sido observada entre *Cynodon* e os gêneros *Phleum* e *Lolium*. A positividade do ImmunoCAP-ISAC ao Cyn d 1 foi 16,8%, enquanto que a positividade aos diferentes alérgenos de *Phleum* foi de 14,8% ao Phl p 1, e 12,9% ao Phl p 4. Anticorpos IgE específicos foram detectados por ImmunoCAP-ISAC ao Cyn d 1 em 17 pacientes, dos quais 9 (53%) não tinham sensibilização ao *Lolium*, indicando sensibilização somente ao *Cynodon*²⁸.

Em conclusão, a alta frequência de rinite encontrada neste estudo e a interferência na qualidade de vida do indivíduo remetem à necessidade de ações conjuntas da saúde ambiental e da saúde coletiva, visando à diminuição da exposição a alérgenos de polens de gramíneas e de ácaros, e também de medidas preventivas e terapêuticas, como a dessensibilização por meio de imunoterapia alérgeno-específica. O presente estudo tem algumas limitações, particularmente o tamanho da amostra, que foi inferior ao número mínimo de 3.000 participantes preconizado pelo protocolo ISAAC. Além disso, é possível que a seleção não aleatória dos participantes tenha favorecido a inclusão de indivíduos de nível socioeconômico mais elevado em relação à população geral, ou com melhor compreensão e/ou reconhecimento dos sintomas por serem estudantes de Medicina, podendo o grupo selecionado não ter sido plenamente representativo da região estudada. Desta forma, sugere-se que outros estudos sejam realizados com faixa etária semelhante à da população estudada, incluindo maior número de indivíduos, para melhor avaliação.

AGRADECIMENTO

Agradecemos ao Imunocentro, pela disponibilidade para a realização dos testes cutâneos.

REFERÊNCIAS

1. Bousquet J, Schünemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130:1049-62.
2. Bousquet J, Schünemann HJ, Zuberbier T, Bachert C, Baena-Cagnani CE, Bousquet PJ, et al. Development and implementation of guidelines in allergic rhinitis – an ARIA-GA2LEN paper. *Allergy*. 2010;65:1212-21.
3. Manica D, Köhler CA, Enéas LV, Lavinsky MW, Piltcher OB. Teste cutâneo de leitura imediata em um serviço terciário do sul do Brasil: relação com diagnóstico clínico e gravidade da rinite alérgica. *Rev Bras Alergia Imunopatol*. 2008;31:151-7.
4. Roithmann R. Simpósio sobre Rinites. Rinite Alérgica. *Rev AMRIGS*. 2000;44:96-9.
5. Ibiapina CC, Cavalcanti SES, Camargos PAM, Andrade CR, Cruz Filho AAS. Rinite alérgica: aspectos epidemiológicos, diagnósticos e terapêuticos. *J Bras Pneumol*. 2008;34(4):230-40.
6. Esteves PC, Rosario Filho, NA, Trippia, SG, Caleffe, LG. Prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, com sensibilização atópica ao *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) e ao *Lolium multiflorum* (LOLIUM) em escolares de 13 e 14 anos e adultos de Curitiba. *Rev Bras Alergia Imunopatol*. 2000;23(6):249-59.
7. Dondi A, Tripodi S, Panetta V, Asero R, Businco AD, Bianchi A, et al. Pollen-induced allergic rhinitis in 1360 Italian children: comorbidities and determinants of severity. *Pediatr Allergy Immunol*. 2013. doi: 10.1111/pai.12136
8. Dutra BMRS, Rosário Filho NA, Zavadniak AF. Alérgenos inaláveis em Curitiba: uma revisão de sua relevância clínica. *Rev Bras Alergia Imunopatol*. 2001;24(5):189-95.

9. Bischoff DH, Lopes DN, Sandrin LNA. Prevalência de sensibilização ao pólen e látex associada a sintomas de rinite e asma em estudantes da área da saúde da Unochapecó. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2009;32(4):136.
10. Rosário Filho NA. Polinose em Curitiba: apresentação de 21 casos. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 1996;9:7-12.
11. Braun-Fahrlander C, Wüthrich B, Gassner M, Grize L, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Validation of a rhinitis symptom questionnaire (ISAAC core questions) in a population of Swiss school children visiting the school health services. *Pediatr Allergy Immunol.* 1997;8(2):75-82.
12. Esteves PC, Tripiá SG, Rosário Filho NA, G. CL. Validação do questionário ISAAC para rinite alérgica perene e sazonal em Curitiba. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 1999;22:106-13.
13. Marroni DC, Graudenz GS. Rinite alérgica: epidemiologia e aplicação de questionários para aferição diagnóstica. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2005;28(3):166-7.
14. Santos MA, Lerner AP, Castro FFM. Diagnóstico clínico e laboratorial das rinites alérgicas. In: Castro FFM (Ed). *Rinite alérgica: modernas abordagens para uma clássica questão.* São Paulo: Lemos Editorial; 1997. p.48-61.
15. Kongpanichkul A, Vichyanond P, Tuchinda M. Allergen skin test reactivities among asthmatic Thai children. *J Med Assoc Thai.* 1997;80(2):69-75.
16. Montealegre F, Quinones C, Michelen V, Bayona M, Fernandez-Caldas E, Vasquez O, et al. Prevalence of skin reactions to aeroallergens in asthmatics of Puerto Rico. *P. R. Health Sci J.* 1997;16:359-67.
17. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso no Manejo da Asma. *J Pneumol.* 1998;24(4):171-276.
18. Rosário NA. Polinosis in Brazil: changing concepts. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:819-20.
19. Borges WG, Burns DAR, Felizola MLBM, Oliveira BA, Hamu CS, Freitas VC. Prevalência de rinite alérgica em adolescentes do Distrito Federal: comparação entre as fases I e III do ISAAC. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(2):137-43.
20. Dal Bello MS, Dalberto ER, Miozzo L, Szycht T. Prevalência de rinite alérgica em escolares do 2º grau em Passo Fundo-RS. *Rev Med HSVP.* 2003;32:7-11.
21. Hatzler L, Hofmaier S, Papadopoulos NG. Allergic airway diseases in childhood - marching from epidemiology to novel concepts of prevention. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012;23:616-22.
22. Vieira MC, Taranto P, Stangenhau C, Wandalsen NF, Mello JF, Fernandes MFM, et al. Hipersensibilidade a inalantes em adultos jovens que responderam ao questionário do International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2012;35(5):190-6.
23. Rosário Filho NA. Reflexões sobre polinose: 20 anos de experiência. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 1997;20(6):210-3.
24. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. ISAAC - Brazilian Group. Prevalência de sintomas de asma, rinite e eczema atópico entre crianças e adolescentes brasileiros identificados pelo International Study of Asthma and Allergies (ISAAC)- Fase 3. *J Pediatr (Rio J).* 2006;82(5):341-6.
25. Fenner AP, Lazzari JH, Oliveira TB, Ferreira ENN. Prevalência de asma e rinite alérgica em escolares no município de Santo Ângelo/RS. *Rev AMRIGS.* 2009;53(2):122-7.
26. Neto ACP, Dias JRO, Rech CMZ, Pastorello J, Magrin PF, Tognon T, et al. Avaliação da associação entre mês de nascimento e sensibilização a polens de gramíneas ou ácaros da poeira doméstica em uma população específica. *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2008;31(6):244-8.
27. Chong Neto HJ, Rosário NA, Westphal GLC, Riedi CA, Santos HLBS. Allergic conjunctivitis in asthmatic children: as common as underreported. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2010;105:398-9.
28. Rosário Filho, NA. Alergia ao pólen de gramíneas: "back to the future". *Rev Bras Alergia Imunopatol.* 2012;35:82-4.
29. Kim JM, Lin SY, Suarez-Cuervo C, Chelladurai Y, Ramanathan M, Segal JB, et al. Allergen-specific immunotherapy for pediatric asthma and rhinoconjunctivitis: a systematic review. *Pediatrics.* 2013 Jun;131(6):1155-67.