



Aspectos clínicos e perfil de sensibilização em pacientes pediátricos em um programa de asma

Clinical aspects and sensitization profile of pediatric patients enrolled in an asthma program

Juliana Lima Ribeiro, MD, MSc¹; Gesmar Rodrigues Silva Segundo, MD, PhD²

RESUMO

Objetivo: Determinar as características clínicas e o perfil de sensibilização dos pacientes pediátricos acompanhados em um programa de asma. **Métodos:** Este estudo transversal, observacional, analítico avaliou crianças com diagnóstico de asma, com idades entre 2 e 15 anos, atendidas no período de julho de 2010 a julho de 2011, participantes de programa de asma na cidade de Catalão, Goiás. Dados dos pacientes foram obtidos por meio de questionário e por consulta ao prontuário do paciente. Foram realizados os testes cutâneos de puntura (TCP) para os principais alérgenos regionais, para avaliação do perfil de sensibilização. **Resultados:** Trezentos e um pacientes participaram do estudo. Cento e setenta e três (57,5%) destes eram do sexo masculino, e a mediana de idade foi de 74 meses (24-166 meses). Antecedentes parentais ou pessoais de atopia foram encontrados em 80% dos pacientes. Sensibilização a aeroalérgenos observada no TCP foi de 63% para pelo menos um alérgeno. Ácaros foram os aeroalérgenos associados a maior frequência de sensibilização. Os pacientes de 2 a 5 anos incompletos apresentaram frequência de sensibilização significativamente inferior aos pacientes dos outros grupos etários ($p < 0,0001$). Observamos que 62% dos pacientes apresentavam controle da asma. **Conclusões:** O nível controle da asma observado no presente estudo foi maior que o descrito na literatura. Observamos diferentes perfis de sensibilização de acordo com a faixa etária. Conhecer esses perfis auxilia na diferenciação de padrões de sibilância, no prognóstico de evolução destes pacientes, e, ainda, na elaboração de estratégias de prevenção para a asma na infância.

Descritores: Asma, alergia, sibilância, sensibilização.

¹ Programa de Asma de Catalão, GO.

² Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, MG.

Correspondência para:
Gesmar Rodrigues Silva Segundo
E-mail: gesmar@famed.ufu.br

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

ABSTRACT

Objectives: To determine clinical characteristics and sensitization profiles of pediatric patients enrolled in an asthma program. **Methods:** This cross-sectional, observational, analytical study assessed children diagnosed with asthma, aged 2 to 15 years, seen between July 2010 and July 2011 and enrolled in an asthma program in the municipality of Catalão, state of Goiás, central-western Brazil. Patient data were collected using a questionnaire and by review of medical charts. Skin prick tests (SPT) for the main regional allergens were performed in all patients to evaluate sensitization profiles. **Results:** Three hundred and one patients participated in the study. Of these, 173 (57.5%) were male; median age was 74 months (24-166 months). Personal and parental history of atopic disease was present in 80% of the patients. Sensitization to aeroallergens as measured by SPT was positive for at least one allergen in 63% of the patients. House dust mites were the aeroallergens most frequently associated with sensitization. Patients aged 2 to 5 years showed a significantly lower frequency of sensitization as compared to patients of other age groups ($p < 0.0001$). Sixty two percent of the patients showed asthma control. **Conclusions:** The

Submetido em 14/10/2013,
aceito em 24/05/2014.

patients included in the present study showed asthma control rates higher than those described in the literature. We found different sensitization profiles according to age group. Knowing these profiles can help distinguish between different wheezing patterns, evaluate prognosis, and design prevention strategies for childhood asthma.

Keywords: Asthma, allergy, wheezing, sensitization.

INTRODUÇÃO

A asma é a doença crônica mais comum da infância¹. Segundo dados do Ministério da Saúde, a asma é responsável por cerca de 350 mil internações e mais de 2 mil óbitos anualmente, sendo responsável também por 5 a 10% das mortes por causas respiratórias, além de grande demanda de difícil dimensionamento por assistência ambulatorial e de urgência². No ano de 2011 a asma foi a segunda causa de hospitalização na infância no Sistema Único de Saúde no Brasil, e a quarta causa de hospitalização em geral³.

O Brasil apresenta uma das mais altas prevalências mundiais de asma na infância, variando de 19 a 24,3%, dependendo da região do país estudada⁴. Estudos multicêntricos de avaliação da asma na infância possibilitaram compreender melhor a prevalência dessa patologia e estabelecer fatores que possam estar envolvidos em sua patogênese, incluindo história familiar de asma, infecções pulmonares de repetição, atopia, tabagismo passivo e o fato do paciente ser do sexo masculino⁵⁻⁷. A atopia está presente em até 80% dos pacientes asmáticos, e é um dos fatores mais associados aos quadros graves de asma⁸⁻¹⁰.

Consensos internacionais estabelecem o tratamento de controle da asma em nível primário de atendimento de saúde como sendo o melhor caminho para promover um alívio da doença em 235 milhões de pessoas ao redor do mundo¹¹. Porém, esses consensos nem sempre são incorporados aos serviços de saúde, especialmente nos países em desenvolvimento¹².

Em geral, os programas para tratamento da asma são desenvolvidos de acordo com as recomendações da Iniciativa Global para Asma (GINA, 2014), sendo as crianças menores de 5 anos priorizadas devido à alta morbidade resultante da asma nessa faixa etária^{13,14}. Os programas de asma apresentam uma abordagem holística da doença, estabelecendo um vínculo entre o paciente, a família e a unidade de saúde, com atividades educativas, treinamento dos cuidadores médicos e equipe multiprofissional, bem como dos familiares, quanto ao uso de medicações e dispositivos inalató-

rios¹³. Em 2007, uma carta aberta à classe médica foi publicada em favor da criação dos programas de asma no Brasil¹⁵. Nesse contexto, o programa de controle de asma de Catalão, Goiás (Pro-asma) teve início em 2003 e tem como objetivo melhorar o controle de asma na infância daquele município. Medicações são doadas aos pacientes pela prefeitura municipal, incluindo beclometasona inalatória (50 e 250 mcg), salbutamol inalado (100 mcg) e prednisolona oral. Além desses medicamentos inicialmente distribuídos, a combinação de furoato de fluticasona 125 mcg e salmeterol 25 mcg também está disponível para casos onde houver necessidade. O programa vem crescendo e atualmente inclui cerca de 600 pacientes cadastrados, com idades variando entre 0 e 15 anos.

O objetivo deste estudo foi conhecer as características clínicas e o perfil de sensibilização dos pacientes pediátricos acompanhados no Pro-asma, no sentido de obter dados que possam servir como base de comparação para a evolução dos próximos anos de vida do programa.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo transversal, observacional, analítico, realizado com crianças com diagnóstico de asma participantes do Pro-asma. Pais ou responsáveis pelas crianças participantes foram convidados no dia da consulta médica do Pro-asma, realizada no Centro Integrado de Pediatria de Catalão, na região Centro Oeste do Brasil, no período de julho de 2010 a julho de 2011 e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. A população em estudo foi constituída de todos os participantes do programa entre 2 e 15 anos, e foram consideradas eletivas para inclusão todas as crianças nessa faixa etária que realizaram consulta no período do projeto. Foram excluídos pacientes com lesões cutâneas na superfície volar do antebraço (eczema, feridas, prurido, dermatografismo), história pregressa de anafilaxia, uso de medicação do tipo anti-histamínico até 7 dias anteriores à realização dos testes propostos, bem

como aqueles que se recusaram a participar do estudo ou à realização dos testes propostos.

Os dados dos pacientes foram obtidos por meio de um questionário que incluiu perguntas relativas aos seguintes aspectos: à idade; ao sexo; ao início dos sintomas de tosse ou chiado no peito; ao início do tratamento de asma; à classificação inicial da asma; à medicação prescrita na primeira consulta do Pro-asma; ao estado atual do paciente (controlado ou não controlado) de acordo o GINA^{13,14}; à presença de sintomas clínicos de doenças atópicas (rinite alérgica, conjuntivite alérgica, dermatite atópica, alergia alimentar IgE mediada); à história familiar de alergia (pai, mãe, irmãos); à presença de tabagismo passivo e/ou na gestação; à presença de cão ou gato em casa, e à necessidade de internação hospitalar por crise de asma (ida ao hospital com permanência superior a 24 horas, em todo o período de vida).

Dados referentes ao tipo de medicação prescrita, à classificação inicial de asma (leve, moderada ou grave) e ao estado atual do paciente de acordo o GINA^{13,14}, e à data de início no programa foram obtidos pela análise do prontuário eletrônico.

Os testes cutâneos de puntura (TCP) foram realizados durante a consulta, conforme técnica descrita anteriormente¹⁶, com os seguintes extratos padronizados: Fungos (*Aspergillus fumigatus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata*, *Cladosporium herbarum*); ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, *Blomia tropicalis*); epitélio de gato (*Felis domesticus*); epitélio de cão (*Canis familiaris*); barata (*Blattella germanica*); Gramíneas II (*Dactylis glomerata* + *Festuca pratensis* + *Lolium perenne* + *Phleum pratense* + *Poa pratensis*) (Immunotech, Rio de Janeiro, Brasil). Como controle negativo foi utilizado diluente, e controle positivo a histamina na concentração de 1 mg/mL (Immunotech, Rio de Janeiro, Brasil).

Para análise das variáveis estudadas foi realizado o teste de normalidade de Lilliefors. Na comparação entre os grupos, utilizou-se o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis, e para comparação de proporções utilizou-se o teste do Qui-quadrado. No processamento dos dados, empregou-se o *software* GraphpadPrism 5.0 (La Jolla, Califórnia, EUA). Foram considerados estatisticamente significantes valores de $p < 0,05$.

O estudo foi realizado após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CEP/UFU 292/09). Todos os pais ou responsáveis pelas crianças e adolescentes participantes do estudo assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

RESULTADOS

Durante o período do estudo, 303 pacientes entre 2 e 15 anos de idade realizaram consulta no Pro-asma, sendo que 2 se recusaram a participar do estudo. Dos

301 participantes, 173 (57,5%) eram do sexo masculino. A mediana de idade foi de 74 meses (24-166 meses); dentre os pacientes, 106 (35,2%) estavam na faixa etária entre 2 e 5 anos, 145 (48,2%) pacientes entre 5 a 10 anos, e 50 (16,6%) pacientes de 10 a 15 anos.

A mediana de idade em que os pacientes iniciaram os sintomas de chiado no peito foi de 12 meses, porém a maioria deles somente iniciou o tratamento na idade pré-escolar (mediana de 48 meses). A classificação dos pacientes quando da inclusão no Pro-asma foi como se segue: asma persistente leve (58%), moderada (39%) e grave (3%). Atualmente, estes pacientes se encontram com a asma controlada em 62% dos casos. Observou-se ainda que 80% dos pacientes asmáticos tinham, no mínimo, um familiar de primeiro grau com história de alergia. As doenças alérgicas foram mais prevalentes entre mães e irmãos, em 47% e 46% dos casos, respectivamente. Somente dois pacientes não souberam informar a história familiar, por serem filhos adotivos.

Sintomas clínicos de alguma doença alérgica estiveram presentes em 91% dos pacientes, sendo os sintomas de rinite os mais prevalentes. Não foram considerados pacientes com história de alergia alimentar não IgE mediada. Tabagismo passivo foi encontrado em 1/3 das famílias de pacientes asmáticos. Nas faixas etárias de 2 a 5 anos, 5 a 10 anos e 10 a 15 anos houve 33, 37 e 16 pacientes expostos ao tabagismo passivo, respectivamente. Os dados do questionário são apresentados na Tabela 1.

A sensibilização a aeroalérgenos observada no TCP foi de 63%, para pelo menos um alérgeno. A frequência de TCP positivos para aeroalérgenos foi mais elevada para ácaros, com positividade de 44%, 43% e 35% para *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, e *B. tropicalis*, respectivamente. Os dados referentes à sensibilização aos demais alérgenos são demonstrados na Tabela 2. A presença de sensibilização a pelo menos uma espécie de ácaro foi de 54 %, e de sensibilização a pelo menos uma espécie de fungo foi de 18%.

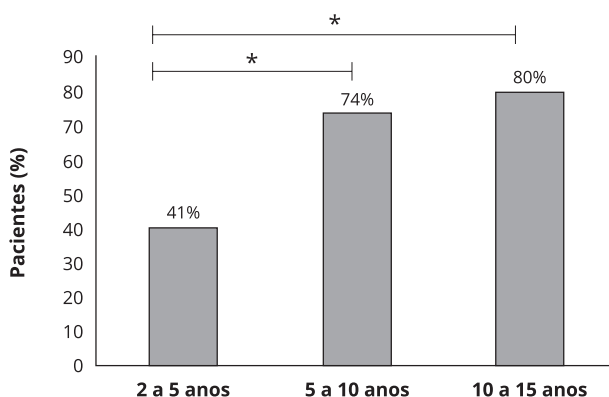
Ao se estabelecer uma comparação por faixa etária, a sensibilização alérgica nos pacientes de 2 a 5 anos ocorreu em 43 pacientes (40%); na faixa entre 5 e 10 anos, em 107 (74%); e entre 10 e 15 anos, em 40 (80%). Verificamos nessa análise que os pacientes entre 2 e 5 anos incompletos apresentaram sensibilização significativamente inferior aos pacientes dos outros grupos etários ($p < 0,0001$), como pode ser visto na Figura 1.

Em relação ao nível de controle da asma, observamos que 62% dos pacientes apresentavam-se controlados de acordos com os critérios do GINA.

Não encontramos diferença significativa entre a presença de animal e sensibilização ao mesmo animal, ou de tabagismo, e encontro de sensibilização a qualquer aeroalérgeno.

Tabela 1 - Dados clínicos de pacientes com diagnóstico de asma participantes do Pro-asma de Catalão, Goiás (n = 301)

Características clínicas	Valores
Idade em meses (mediana)	74
Sexo masculino - n (%)	173 (57%)
Idade do início dos sintomas de asma em meses (mediana)	12
Idade do início do tratamento de asma em meses (mediana)	48
Tempo entre o início dos sintomas e início do tratamento em meses (mediana)	30
Sintomas clínicos de doenças alérgicas:	
Rinite alérgica - n (%)	266 (88%)
Conjuntivite alérgica - n (%)	124 (41%)
Dermatite atópica - n (%)	36 (12%)
Alergia alimentar - n (%)	14 (5%)
História parental de atopia:	
Pai - n (%)	108 (36%)
Mãe - n (%)	140 (47%)
Irmãos - n (%)	139 (46%)
Classificação da asma à admissão	
Leve - n (%)	176 (58%)
Moderada - n (%)	117 (39%)
Grave - n (%)	8 (3%)
Tabagismo passivo- n (%)	86 (29%)
Tabagismo na gestação - n (%)	27 (9%)
Cão em casa - n (%)	164 (54%)
Gato em casa - n (%)	22 (7%)
Internação hospitalar por asma - n (%)	123 (41%)

**Figura 1 -** Sensibilização alérgica avaliada por Teste cutâneo de puntura (TCP) entre pacientes atendidos no Pro-asma, de acordo com a faixa etária. Presença de diferença significativa entre os grupos por teste de Kruskal-Wallis (*p < 0,0001)

DISCUSSÃO

O Brasil possui uma grande extensão territorial e uma grande diversidade populacional. Por esse motivo, o sistema público de saúde no país é descentralizado com o objetivo de atender às demandas locais que são diferentes de uma região para outra. Sendo assim, não existe a obrigatoriedade do programa e apenas algumas cidades possuem programas para asma que em geral seguem as recomendações do GINA¹³.

O presente estudo demonstrou um predomínio do sexo masculino na infância, em correspondência com a WAO (*World Allergy Organization*), que mostra maior prevalência de asma no sexo masculino, em particular até os 6 anos de idade¹⁷. Os dados coletados mostram ainda alta prevalência de história familiar de atopia, principalmente em mães e irmãos dos pacientes observados nesse estudo, também em correspondência com a WAO e outros autores^{6-8,17}.

Os sintomas clínicos sugestivos de rinite foram encontrados em 88% dos nossos pacientes asmáticos observados, confirmando ser a rinite uma comorbidade significativa associada à asma. Estudos prévios sugerem de maneira enfática que rinite e asma coexistem em grande parte dos pacientes, sendo a rinite um fator de risco para asma^{5,18}.

Um estudo realizado na França, com aproximadamente 7.800 crianças, observou que há uma

Tabela 2 - Sensibilização a aeroalérgenos entre pacientes atendidos no Pro-asma (n = 301)

Alérgeno	n (%)
Ácaros	
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	132 (44%)
<i>Dermatophagoides farinae</i>	130 (43%)
<i>Blomia tropicalis</i>	105 (35%)
Barata	
<i>Blattella germanica</i>	42 (14%)
Animais	
<i>Felis domesticus</i>	36 (12%)
<i>Canis familiaris</i>	15 (5%)
Fungos	
<i>Penicillium notatum</i>	27 (9%)
<i>Aspergillus fumigatus</i>	21 (7%)
<i>Alternaria alternata</i>	18 (6%)
<i>Cladosporium herbarum</i>	12 (4%)
Pólen de gramíneas (mistura)*	18 (6%)

* *Dactylis glomerata* + *Festuca pratensis* + *Lolium perenne* + *Phleum pratense* + *Poa pratensis*.

associação significativa de exposição pré-natal ao tabaco e mães que possuem história de atopia, com maior sensibilização alérgica a ácaros¹⁹. A associação entre exposição ao tabaco pré/pós natal e sibilância é evidenciada em vários estudos^{20,21}. Este estudo demonstrou que o tabagismo está presente em quase 1/3 das residências dos pacientes estudados e que pode estar contribuindo para a sibilância na infância, mas não houve associação entre exposição ao tabaco e maior sensibilização alérgica.

Esse estudo verificou a presença de animais (cachorro e/ou gato) em mais de 50% dos domicílios. Ainda é controverso o fato de se considerar a convivência com animais como causa de sintomas de atopia nas crianças. Um estudo com 1.285 crianças relata mais sibilância na idade de 3 a 4 anos em crianças expostas a gato desde o nascimento²². Por outro lado, foi demonstrado que a exposição a elevados níveis de epitélio de gato na idade de 1 ano apresenta-se como fator protetor para sibilância²³. Em nosso estudo não houve correlação entre a presença de animais na casa e a sensibilização alérgica aos mesmos.

Em relação aos padrões de sibilância e os fenótipos de asma, é sabido que eles são variáveis na criança. Com base nos dados obtidos no presente estudo, pode-se avaliar 2 padrões bem definidos: sensibilizados e não sensibilizados, sendo a maior frequência de não sensibilizados entre 2 e 5 anos de idade, e predomínio de pacientes com sensibilização alérgica após os 5 anos de idade. Em estudo realizado na Espanha⁹, incluindo 3.066 pacientes de 0 a 14 anos que apresentavam sintomas de asma ou rinite, foi observada sensibilização em TCP para pelo menos um alérgeno em 72% dos pacientes, com maior prevalência de sensibilização (87%) nas idades entre 6 a 14 anos, semelhante aos resultados obtidos no presente estudo. Em concordância com nossos dados, a coorte de Tucson também mostra que a forma da asma associada à atopia é menos frequente na primeira infância²⁴.

A atopia precoce é considerada um preditor de asma persistente no futuro. Crianças com TCP positivo para aeroalérgenos aos 18 meses de idade mostraram-se mais predispostas à presença de asma na idade de 5 anos¹⁰, enquanto que crianças com TCP negativo nos primeiros 5 anos de vida pararam de sibilar na idade escolar e tiveram função pulmonar normal na adolescência²⁵. Por esse motivo, acreditamos que o número de asmáticos não sensibilizados tenha reduzido de acordo com o aumento da idade. Compreender a asma e seus fenótipos na infância é um desafio, e estudos recentes têm abordado a necessidade de se avaliar melhor cada paciente, individualmente, para que sejam escolhidas as estratégias de tratamento e prevenção mais adequadas para cada paciente²⁶.

O perfil de sensibilização dos pacientes com asma do Pro-asma demonstrou a predominância de sensibilização a ácaros, particularmente a *D. pteronyssinus* e *D. farinae*, e a barata, em concordância com estudo prévio realizado em região próxima²⁷. Por outro lado, nossos resultados mostraram baixo número de pacientes sensibilizados a epitélio de cão, enquanto que estudo anterior em região próxima verificou 38% de pacientes sensibilizados a epitélio de cão²⁷. Considerando que 63% dos pacientes do presente estudo apresentam sensibilização alérgica, um maior empenho para diminuir a exposição alérgica talvez seja uma etapa importante no controle e na diminuição da frequência de asma na população, como tentam mostrar alguns estudos²⁸. Medidas de prevenção à exposição aos ácaros desde a gestação e no primeiro ano de vida evidenciaram menos sintomas respiratórios nestes pacientes²⁹. Estudos regionais de sensibilização são importantes, pois as diferenças culturais, climáticas e de altitude influenciam a presença de aeroalérgenos, e devemos ter diferenças considerando a extensão territorial e diversidade do Brasil^{27,28}.

Estudos anteriores realizados no Brasil demonstraram que programas específicos para asma podem reduzir o número de visitas a Serviços de Emergência e hospitalizações por exacerbações da doença^{30,31}. Outro estudo recente mostrou um aumento no diagnóstico de asma pelos médicos, porém sem afetar a taxa de hospitalizações²⁹. Esse fato provavelmente ocorreu pela presença de profissionais de saúde treinados em reconhecer a doença precocemente, e inferimos que possa estar relacionado à implementação do programa de asma nos últimos anos na cidade.

No presente estudo, observamos um estado de controle da asma em 62% dos pacientes, superior ao nível de controle observado em estudo prévio, que foi de apenas 8% entre pacientes da América Latina, e 9% de pacientes do Brasil³².

Recentemente o Ministério da Saúde do Brasil passou a fornecer gratuitamente as medicações beclometasona (50 e 250 mcg) e salbutamol (100 mcg) na rede de farmácias populares para tentar reduzir o número de hospitalizações por asma na infância. Porém, essa medida deve vir acompanhada de um treinamento dos profissionais da área da saúde para o reconhecimento precoce da asma, bem como da utilização adequada da medicação, uma vez que a eficácia é associada à adesão e uso correto dos dispositivos inalatórios³⁰.

Por se tratar de uma avaliação transversal, o presente estudo apresenta limitações, principalmente relacionadas a associações de causa e efeito que não podem ser inferidas. Outro ponto a ser lembrado é a possibilidade de desenvolvimento de sensibilização no decorrer da vida, especialmente entre as crianças de baixa idade.

Concluímos que os pacientes com diagnóstico de asma envolvidos no presente estudo apresentam diferentes perfis de sensibilização de acordo com a faixa etária, sendo predominantemente não sensibilizados no grupo de 2 a 5 anos, e sensibilizados nos demais grupos etários. Isso demonstra a importância da realização do TCP, um exame de baixo custo e fácil realização, para evidenciar a sensibilização alérgica e auxiliar na diferenciação desses padrões de sibilância, no prognóstico de evolução destes pacientes e, ainda, na elaboração de estratégias de prevenção para a asma na infância.

REFERÊNCIAS

1. Matricardi PM, Illi S, Grüber C, Keil T, Nickel R, Wahn U, et al. Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. *Eur Respir J*. 2008;32:585-92.
2. Ministério da Saúde, Brasil. DATASUS - Sistema Nacional de Dados 1993-2011 [Internet]. Disponível em: www.datasus.gov.br. Acessado em 20.05.12.
3. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma. *J Pneumol*. 2002;28:S1-28.
4. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, et al. ISAAC - Brazilian Group. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:341-6.
5. Jucá SC, Takano OA, Moraes LS, Guimarães LV. Asthma prevalence and risk factors in adolescents 13 to 14 years of age in Cuiabá, Mato Grosso State, Brazil. *Cad Saude Publica*. 2012;28:689-97.
6. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:1473-80.
7. Chan-Yeung M, Hegele RG, Dimich-Ward H, Ferguson A, Schulzer M, Chan H, et al. Early environmental determinants of asthma risk in a high-risk birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol*. 2008;19:482-9.
8. Arbes SJr, Gergen PJ, Vaughn B, Zeldin DC. Asthma cases attributable to atopy: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120:1139-45.
9. Moral L, Roig M, Garde J, Alós A, Toral T, Fuentes MJ. Allergen sensitization in children with asthma and rhinitis: marked variations related to age and microgeographical factors. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2008;36:128-33.
10. Kusel MM, Klerk NH, Keadze T, Vohma V, Hons BS, Holt PG, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;119:1105-10.
11. World Health Organization [Internet]. Media center: asthma fact sheet n°307. C2011. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs307/en/index.html>. Acessado em: 20.05.13.
12. Partridge MR, Fabbri LM, Chung KF. Delivering effective asthma care - How do we implement asthma guidelines? *Eur Respir J*. 2000;15:235-7.
13. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma, (GINA) Updated 2014. Disponível em: www.ginasthma.org.
14. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma, (GINA) 2009. Disponível em: www.ginasthma.org.
15. Cerci Neto A, Zamboni MM, Holanda MA. Open letter in favor of the creation of asthma programs in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2007;33:ix-x.
16. Rosário Filho NA, Brom AL, Perrini JC, Arruda LK, Bernd LAG, Geller M, et al. Comissão de testes, imunoterapia e padronização de antígenos. Testes cutâneos em alergia. *Rev Bras Alergia Immunopatol*. 2000;23:134-6.
17. World Allergy Organization (WAO). WAO White book on allergy: Milwaukee, Wisconsin; 2011. 34 p.
18. Bousquet J, Van Cauwenberge P, Khaltaev N. Allergic rhinitis and its impact on asthma (ARIA). *J Allergy Clin Immunol*. 2001;108:S147-334.
19. Raherison C, Pénard-Morand C, Moreau D, Caillaud D, Charpin D, Kopferschmitt C, et al. Smoking exposure and allergic sensitization in children according to maternal allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;100:351-7.
20. Murray CS, Woodcock A, Smilie FI, Cain G, Kissen P, Custovic A. Tobacco smoke exposure, wheeze, and atopy. *Pediatric Pulmonology*. 2004; 37:492-8.
21. Keil T, Lau S, Roll S, Grüber C, Nickel R, Niggemann B, et al. Maternal smoking increases risk of allergic sensitization and wheezing only in children with allergic predisposition: longitudinal analysis from birth to 10 years. *Allergy*. 2009;64:445-51.
22. Polk S, Sunyer J, Munoz-Ortiz L, Barnes M, Torrent M, Figueroa C, et al. A prospective study of Fel d 1 and Der p 1 exposure in infancy and childhood wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:273-8.
23. Takkouchel, Barcala G, Etminan M, FitzGerald M. Exposure to furry pets and the risk of asthma and allergic rhinitis: a meta-analysis. *Allergy*. 2008;63:857-64.
24. Martinez FD. What have we learned from the Tucson´s children respiratory study? *Paediatr Respir Rev*. 2002;3:193-7.
25. Illi S, Von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitization early in life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet*. 2006;368:763-70.
26. Barcharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M, et al. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy*. 2008;63:5-34.
27. Soares FA, Segundo GR, Alves R, Ynoue LH, Resende RO, Soplelete MC, et al. Perfil de sensibilização a alérgenos domiciliares em pacientes ambulatoriais. *Rev Assoc Med Bras*. 2007;53:25-8.
28. Segundo GR, Soplelete MC, Terra SA, Pereira FL, Justino CM, Silva DA, et al. Diversity of allergen exposure: implications for the efficacy of environmental control. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2009;75:311-6.
29. Chong Neto HJ, Rosário NA, Grasselli EA, Silva FC, Bojarski Lde F, Rosário CS, et al. Recurrent wheezing in infants: epidemiological changes. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87:547-50.
30. Cerci Neto A, Ferreira Filho OF, Bueno T, Talhari MA. Reduction in the number of asthma-related hospital admissions after the implementation of a multidisciplinary asthma control program in the city of Londrina, Brazil. *J Bras Pneumol*. 2008;34:639-45.
31. Carmo TA, Andrade SM, Cerci Neto A. Evaluation of an asthma control program in family health units. *Cad Saude Publica*. 2011;27:162-72.
32. Maspero J, Jardim J, Gonzalez-Diaz S, Aranda A, Paolo T. Asthma management in latin America: Learnings from the latin America Asthma Insight and Management (LA AIM) survey patients. *World Allergy Organ J*. 2012; 5(Suppl 2): S123-4.