

ARTIGO DE REVISÃO

# Aspectos epidemiológicos da asma

JOSE ALVES<sup>1</sup>, J. CARLOS MARTINS<sup>2</sup>, LUIS ROCHA<sup>3</sup>, J. AGOSTINHO MARQUES<sup>4</sup>

## SUMARIO

Uma série de questões referentes à asma mantêm-se actuais e motivam a investigação científica nesta área. A definição ideal de asma ainda não é consensual, o que levanta problemas importantes na execução de trabalhos, quer clínicos, quer epidemiológicos. As diferentes classificações de asma, de acordo com a gravidade ou etiologia, são também um óbice para a padronização do tratamento. A relação entre HSB, atopia e asma não está completamente esclarecida. O papel da HSB, quer no diagnóstico quer na monitorização da eficácia terapêutica, é uma questão particularmente actual, pela sua ligação evidente com os novos conceitos subjacentes à fisiopatologia da asma. Tudo indica que a prevalência da asma e da sua gravidade está a aumentar. As causas desta tendência são pouco claras e, por isso, objecto de estudo. A mortalidade referida à asma está a aumentar em muitos países e este aumento preocupa a comunidade científica, sendo o esclarecimento das suas causas um dos objectivos de diversos trabalhos em curso. No campo da terapêutica, embora se tenham obtido consensos alargados, muito se pode ainda esperar das novas drogas inibidoras dos mediadores da inflamação.

**Palavras-chave:** Epidemiologia, Asma, Atopia, Hipersensibilidade, Prevalência, Mortalidade, Revisão.

<sup>1</sup> Professor Auxiliar, Serviço de Pneumologia, Faculdade de Medicina do Porto;  
<sup>2</sup> Interno Complementar de Medicina Interna, Serviço de Medicina I, Hospital de S. João;  
<sup>3</sup> Interno Complementar de Pneumologia, Serviço de Pneumologia, Hospital de S. João;  
<sup>4</sup> Professor Associado com Agregação, Serviço de Pneumologia, Faculdade de Medicina do Porto.

Recebido para publicação em 95.4.10  
Aceite para publicação em 95.6.1

SUMMARY

Several doubts concerning asthma are still update and lead to the research in this field. The definition of asthma shows gaps which hamper the execution of epidemiological studies and turn comparisons useless. As there is not a unique grading of severity, this hinders the standardisation of the treatment. The relationship of asthma with atopy and hiperresponsiveness (BHR) is not clear. The role of BHR in the diagnosis and therapeutics performance is a actual question because of fisiopatologia involved. Several reports prove that asthma prevalence and mortality are increasing. The explanation of this trends worris the scientific community and promotes scientific research. There are international therapeutic rules but new drugs acting on the inflammatory mediators may show very important.

**Key-Words:** Epidemiology, Asthma, Atopy, Hiperresponsiveness, Prevalence, Mortality, Revision.

INTRODUÇÃO

A asma é uma doença conhecida desde a Antiguidade. Papiros egípcios datados de 2000 AC referem esta patologia (30), mas é com Hipócrates (460-370 AC) que a asma ganha identidade específica (30). Muito mais tarde, no século XVII, surgiu a primeira publicação sobre esta afecção (41) e, finalmente, na segunda metade do século XX, com o advento da epidemiologia moderna, passou a ser considerada um problema de saúde pública, com morbidade e mortalidade significativas (128,131).

Actualmente, são inúmeras as publicações referentes à asma. Tenta-se explicar a sua fisiopatologia, a sua história natural e otimizar o seu diagnóstico e tratamento. A comunidade científica aceita que o diagnóstico de asma é uma sentença para toda a vida, pelo que, na impossibilidade de proporcionar a cura, os clínicos têm procurado reduzir os períodos sintomáticos e a sua gravidade, encontrando consensos de tratamento e de apoio médico aos doentes asmáticos (60,135).

A realidade da asma não é igual em todas as regiões do Globo. Os dados epidemiológicos são muito diferentes de país para país e não é fácil explicar esta variação. As atitudes terapêuticas têm evoluído paralelamente à compreensão da fisiopatologia. Os

dados epidemiológicos nem sempre acompanharam esta evolução. O paradoxo da asma (87) é exactamente este: apesar da crescente compreensão dos mecanismos fisiopatológicos e da diversidade das medidas terapêuticas disponíveis, as suas morbidade e mortalidade têm aumentado na maioria dos países ocidentais (18,105,134). Este paradoxo continua a motivar muitos investigadores, quer na pesquisa científica, quer na organização de reuniões onde se procura encontrar consensos largos que nos permitam orientar convenientemente a investigação (135).

Definição

A definição de asma tem sido um óbice à execução e interpretação de alguns estudos científicos. A obtenção de uma definição ou de um marcador seguro de asma que seja aceite por toda a comunidade científica tem demorado. Este facto torna difícil a interpretação e comparação de estudos sobre história natural, causas, factores de risco e prognóstico (135). É compreensível esta dificuldade, já que o quadro clínico, a etiologia, a gravidade e mesmo o prognóstico podem ser muito diferentes de caso para caso. As diferentes definições que têm sido propostas falham pela sua incapacidade para serem utilizadas como

marcadores de asma, quer na clínica, quer na investigação. Em 1958, no "Ciba Foundation Guest Symposium" (28), encontrou-se uma das primeiras definições consensuais: **"doença caracterizada pela constrição generalizada das vias aéreas, como modificação da gravidade em curtos períodos de tempo, quer espontânea, quer sob acção terapêutica, excluídas as doenças cardíaco-vasculares"**. A esta definição adicionaram-se alguns conceitos que, pela sua falta de especificidade e porque fazem da definição um texto longo de eficácia reduzida, não são completamente consensuais: **"Asma é uma doença inflamatória crónica das vias aéreas na qual participam várias células como os mastócitos e os eosinófilos. Em indivíduos sensíveis esta inflamação provoca sintomas que são usualmente acompanhados por uma obstrução generalizada e variável das vias aéreas, que frequentemente é reversível, quer espontaneamente, quer com tratamento, e causa aumento associado da sensibilidade das vias aéreas a diversos estímulos (60)"**. Esta definição, apesar da sua complexidade, não possui critérios que nos permitam separar, em estudos epidemiológicos, os casos dos controlos, sem uma razoável margem de dúvida. A introdução dos conceitos de inflamação e de hipersensibilidade não a tornam mais específica, pois estas duas características estão frequentemente presentes em outras patologias das vias aéreas como a bronquite crónica, a fibrose quística ou a rinite atópica (36,73).

### Diagnóstico

Em termos clínicos, o diagnóstico de asma não é difícil. Baseia-se nas informações da história clínica complementadas pelo exame físico e exploração funcional respiratória. Os sintomas mais frequentes, como as sibilâncias, dispneia, tosse, e opressão torácica, que podem aparecer isolados ou em associação, não permitem, por si só, o diagnóstico. No entanto, o seu carácter recorrente e o seu aparecimento após a exposição a factores conhecidos como

desencadeadores de asma, ou em horas nocturnas, tornam muito provável o diagnóstico. A existência de um exame físico normal, longe de excluir o diagnóstico confirma-o na maioria das vezes. De facto, o exame físico é usualmente normal graças ao aparecimento episódico da sintomatologia, podendo também ser normal quando o doente está sintomático (60).

A demonstração de obstrução variável do fluxo aéreo é determinante para o diagnóstico. Os asmáticos podem apresentar volumes e débitos expiratórios reduzidos, ansas débito-volume côncavas e aumento da capacidade residual funcional, do volume residual ou de ambos (74). Na ausência de alterações espirométricas, a existência de hipersensibilidade brônquica a estímulos inespecíficos confirma o diagnóstico (36,47).

A existência de atopia, definida por sensibilidade cutânea ou pela determinação de níveis séricos de IgEs específicas superiores ao normal, não deve ser hipervalorada pois está presente em cerca de 30% da população geral. A sensibilidade aos diferentes alérgenos deve, no entanto, ser pesquisada pois essa informação é útil no controlo da sintomatologia e do processo inflamatório.

Em epidemiologia, o diagnóstico de asma é particularmente problemático, levantando dificuldades inegáveis à validação dos estudos efectuados e à comparação dos resultados obtidos pelos diferentes autores. Em termos epidemiológicos, pode aceitar-se o diagnóstico de asma baseado nos sintomas que lhe são característicos, no diagnóstico do médico assistente, no tratamento anti-asmático ou em anomalias funcionais características de asma (18,24). Qualquer destes métodos isolados é insuficiente e em muitos estudos usam-se conjuntamente (19,22,24), originando metodologias diferentes que impossibilitam comparações posteriores.

### Classificação

A asma classifica-se de acordo com a etiologia ou

a gravidade. Em qualquer dos casos, esta classificação ajuda a estabelecer o tratamento e a definir o prognóstico.

Entre os asmáticos, num grupo de doentes não é possível definir uma causa ambiental responsável pelo aparecimento da asma e dos seus sintomas. Aceita-se, actualmente, que estes doentes têm asma intrínseca ou criptogénea. É possível definir um outro grupo cuja asma, extrínseca, e seus sintomas aparecem associados a factores externos. Estes doentes têm atopia e predisposição para desenvolver resposta mediada por IgEs, mastocitos e eosinófilos aos alérgenos ambientais comuns.

Trabalhos recentes (23) mostram que existe associação entre os níveis séricos de IgE e índices de asma em todos os grupos etários e em asmáticos "não atópicos", o que faz pensar que a asma poderá ser uma doença resultante de resposta inflamatória da mucosa a alérgenos ambientais ou endógenos (106) e tira valor à divisão entre criptogénea e não criptogénea.

Nas crianças com menos de 5 anos, a asma resiste a qualquer classificação porque o diagnóstico baseia-se, exclusivamente, em características clínicas (126). No entanto, devem evitar-se termos como bronquiolite recorrente ou bronquite sibilante, usando preferencialmente a designação de asma, estimulando deste modo a implementação de estratégias de terapêutica anti-asmática (126,129).

Woolcock (135) classifica a asma, de acordo com a gravidade, em 4 graus: a) Episódica, quando ocorreram ataques no último ano sem evidência de anomalias das vias aéreas nos intervalos das crises; b) Persistente, quando são demonstráveis anomalias das vias aéreas nos intervalos das crises; c) Obstrutiva, se a função pulmonar nunca fica completamente bem; d) Em remissão, se a função pulmonar é normal, não houve ataques ou não foi necessária terapêutica nos últimos 12 meses. Existem outras classificações baseadas na gravidade e grau de obstrução das vias aéreas<sup>(60)</sup> que são muito semelhantes ou mesmo sobreponíveis à de Woolcock.

## Hipersensibilidade brônquica

A hipersensibilidade brônquica não específica (HSB), ou seja, a **obstrução brônquica marcada como resposta a estímulos físicos, químicos ou farmacológicos que nas mesmas doses ou em doses maiores não provocam qualquer resposta na maioria dos indivíduos** (67), faz parte da definição de asma mais alargada e actual (60). Todavia, há autores para quem esta relação preferencial poderá não passar de uma associação casual (62), reduzindo inequivocamente a importância da hipersensibilidade no diagnóstico e na história natural da asma. Pattemore e colaboradores (90), num estudo efectuado em 2000 crianças neozelandesas, confirmou a distribuição unimodal da HSB à histamina. Os seus dados mostram uma relação marcada, mas imperfeita, entre a prevalência da HSB e a prevalência periódica (1 ano) de sintomas ou cumulativa de diagnósticos de asma: a HSB demonstrou-se em 52% das crianças asmáticas, em 50% das sintomáticas e em 10% das crianças não asmáticas e assintomáticas. Estes dados confirmam os de outros autores (98,100).

Para avaliar correctamente a relação entre HSB e asma é necessário reflectir, mais uma vez, sobre a definição de asma. A obstrução variável das vias aéreas é uma característica da asma. Pode demonstrar-se pela variação dos valores espirométricos ao longo do dia, pela administração de drogas broncodilatadoras ou pela diminuição do calibre das vias aéreas causada pela acção de estímulos broncoconstritores, naturais ou artificiais. A HSB à metacolina correlaciona-se fortemente com a variação diurna dos valores espirométricos (97,133), com a HSB desencadeada pelo exercício (8) e pela hiperventilação com ar frio e seco (84). Portanto, a HSB à metacolina ou à histamina correlaciona-se muito bem com a obstrução variável das vias aéreas de causa natural e, logo, com a asma (32).

No entanto, existem discrepâncias entre as prevalências de asma, sintomas e HSB justificáveis por 3 razões (32). A HSB não é constante no asmático nem no assintomático. A sua variabilidade é, provavel-

mente, tão grande como a das outras características clínicas da asma (37). Indivíduos "assintomáticos" referem, após exercício, sensações que se repetem com a estimulação por histamina (31), mas que não identificam como queixas. A terceira razão está relacionada com a definição de asma. Aceita-se actualmente que os sintomas e a obstrução variável são consequência da inflamação. No entanto, segundo alguns autores (43,48), a inflamação relaciona-se com os sintomas mas não com a variabilidade da obstrução ou HSB, ao contrário do que acontece com a inflamação da bronquite crónica ou dos fumadores que se relaciona bem com obstrução variável e HSB (93). Por outras palavras, a definição de asma, que se aceita actualmente, continua a mostrar falta de rigor (32).

Se, por um lado, estudos executados na população geral reduzem o interesse da HSB na prática clínica da asma (14,62,90), por outro, autores como Cockcroft, Hargreave e Woolcock afirmam que quando a espirometria é normal, o estudo da HSB à histamina ou à metacolina se relaciona bem com a obstrução variável e mantém interesse clínico na exclusão ou confirmação do diagnóstico de asma, na asma ocupacional e na monitorização do efeito anti-inflamatório da terapêutica instituída.

Lockart definiu, em 1989 (67), as 4 questões relativas à HSB que na sua opinião se mantêm actuais: 1) quais os efectores responsáveis pela obstrução brônquica; 2) como se activam estes efectores; 3) qual é o contributo da HSB provocada para a compreensão da HSB espontânea; 4) qual a relação da HSB com a asma. Todas estas questões se mantêm actuais. A última, pelo seu interesse clínico, tem estimulado, como vimos, o interesse científico de autores de mérito reconhecido e continuará a ser uma via de investigação privilegiada.

### Atopia

A atopia, ou a **tendência para desenvolver respostas imunes mediadas por anticorpos IgE após a exposição a alérgenos ambientais**, é um

marcador de doença alérgica demonstrável na maioria dos doentes asmáticos. A positividade da sensibilidade cutânea a um alérgeno ou o nível sérico elevado de uma IgE específica permitem o diagnóstico de atopia. Os valores apontados para a sua prevalência são muito variáveis. Nos estudos publicados, ela varia entre 15 e 50% (33,82,106,108).

A atopia é determinada geneticamente, embora o tipo de hereditariedade não esteja definido. Assumindo que o fenótipo em causa implica níveis séricos elevados de IgE total, de IgEs específicas ou sensibilidade cutânea positiva, pode definir-se um marcador genético localizado no braço longo do cromossoma 11 (20). No entanto, o desenvolvimento de doença alérgica depende também de factores ambientais, principalmente da exposição a alérgenos. Segundo Turner (118), esta exposição é particularmente importante se ocorre nos primeiros 6 meses de vida, associada a hábitos tabágicos maternos pré ou pós-natais e a deficiência de IgA no leite materno.

A necessidade de exposição para o desenvolvimento de sintomas, confirma-se pela baixa prevalência de sensibilidade a ácaros nas regiões em que, o clima condiciona a baixa infestação doméstica, como é o caso dos Alpes Franceses. Lau e colaboradores demonstraram ser baixa a sensibilidade a ácaros nas crianças em cujo ambiente doméstico a relação ácaros/pó era inferior a 2pg/g (66). A importância da exposição precoce, nomeadamente a relação da estação de nascimento com a resposta a alérgenos prevalentes na mesma época, é confirmada por diversos autores (21,79,125), embora alguns trabalhos mostrem deficiências metodológicas que tiram validade às conclusões apresentadas (20). Cogswell e Savilheti (34,99) demonstraram que a alimentação com leite materno não diminui o risco de doença alérgica.

O hábito tabágico associa-se a níveis séricos de IgE elevados (44), sem aumento da sensibilidade cutânea, sendo os fumadores mais sensíveis a alérgenos laborais (136). Magnusson (69) mostrou que filhos de mães fumadoras não atópicas tinham no cordão umbilical níveis séricos de IgE elevados e

grande incidência de doenças atópicas no primeiro ano de vida. Esta relação entre os hábitos tabágicos dos progenitores e a atopia dos filhos não é consistente na infância e adolescência. Enquanto Ware (124) mostra uma relação evidente entre os dois factores, Martinez (72) encontra-a apenas nos rapazes e Mc Cullough (86) nega-a.

O desenvolvimento de asma nas crianças relaciona-se com a atopia definida por sensibilidade cutânea ou níveis séricos de IgE. Esta associação observa-se também relativamente aos sintomas(20). A associação entre atopia e HSB é menos marcada nas idades mais avançadas, em parte pelo efeito confundidor dos hábitos tabágicos, mas também porque o valor intrínseco dessa associação diminui (16).

Apesar da relação evidente entre atopia e HSB, alguns autores afirmam que esta ligação poderá não ser causal. Poderia existir um mecanismo comum responsável pelo desenvolvimento de sensibilidade mediada por IgE e pela HSB, ou uma ligação genética (49,109). A hipótese da atopia e HSB serem dois epifenómenos independentes, não relacionados causalmente, é apoiada por duas observações. Nas crianças, a positividade da sensibilidade cutânea desenvolve-se, frequentemente, depois do desaparecimento dos sibilos (71) e a correlação entre os níveis séricos de IgE e asma mantém-se na ausência de sensibilidade cutânea positiva (23). Isabella (10), num estudo de 912 homens entre os 22 e 55 anos, mostrou não existir relação entre a IgE e o PD20 da metacolina, embora, segundo a autora, este facto se possa ficar a dever ao pequeno número de hipersensíveis e à época em que se executou o trabalho. Não sendo um período polínico, podem ter sido excluídos os hipersensíveis temporários.

A relação entre atopia e asma, e a evidência de que para o desenvolvimento da doença alérgica contribui marcadamente a exposição precoce a alérgenos, fazem pensar que a prevenção convenientemente orientada poderá diminuir, a prazo, a prevalência da asma. É necessária saber quais os alérgenos mais ligados à sensibilização dos asmáticos. A alergia a ácaros associa-se a asma e seus sintomas (81,104,114,120). A

alergia à barata e ao pêlo de gato relaciona-se com os sintomas (63,121) e a alergia a *Alternaria*, parece ser responsável por reacções asmáticas fatais ou quase fatais (56,85).

É previsível que venhamos a assistir à execução de trabalhos científicos que esclareçam o papel da amamentação materna e dos hábitos tabágicos dos progenitores no desenvolvimento da doença alérgica. A relação entre atopia e HSB merece também estudo mais aprofundado e será, com certeza, objecto de investigação.

### Prevalência

A asma é uma doença frequente (7,20). A sua prevalência difere de país para país e dentro do mesmo país de região para região (49). As diferenças referidas na literatura mundial são, em parte, reais, mas são também consequência das diferentes metodologias utilizadas (54). As deficiências conhecidas na definição da asma e a inexistência de um marcador seguro de asma, utilizável nos estudos epidemiológicos, tomam a determinação da prevalência difícil em todas as idades (89). Nos adultos, os estudos de prevalência apresentam problemas adicionais porque neste grupo etário é particularmente difícil obter amostras aleatórias e separar os sintomas provocados pela bronquite crónica e pelo enfisema (40,75). Ao estudar a prevalência da asma, a maioria dos autores tem usado a prevalência periódica em detrimento da prevalência pontual ou cumulativa<sup>1</sup>, por ser a que melhor reflecte a realidade a estudar (6).

A asma é mais prevalente na infância, a sua frequência diminui na adolescência e nos adultos jovens, tornando-se mais comum nos grupos etários mais elevados (15,89). Há, no entanto, referências relativas a países em desenvolvimento que mostram

<sup>1</sup> Prevalência pontual obtém-se indagando a existência de sintomas asmáticos num determinado momento; prevalência periódica obtém-se indagando a existência dos sintomas num determinado período e prevalência cumulativa obtém-se indagando a existência dos sintomas durante toda a vida.

prevalência superiores na idade adulta. Os Papuas da Nova Guiné apresentavam em 1970 prevalência nula nas crianças e de 0,28% nos adultos (5). Uma década depois a prevalência subiu nas crianças para 0,6% e nos adultos para 7,3% (130). Acredita-se que este aumento tenha sido provocado pela infestação doméstica com ácaros (119)<sup>1</sup>.

Como já foi dito, a prevalência da asma é muito variável de acordo com a região estudada. Nos Estados Unidos é 5% (74), em Marrocos é 3% (13); na Tunísia é 2,3% (38); na Gâmbia rural é nula; na ilha de Tristão da Cunha é 25% (70) e na região norte da Itália é 5% (89). Pode ainda afirmar-se que a asma é mais prevalente na Austrália e Nova Zelândia do que nos restantes países desenvolvidos e mais prevalente no Reino Unido do que no resto da Europa (45).

Nas crianças, a frequência da asma também é muito variável: na Noruega é 1,6% enquanto em certas zonas da Austrália atinge 20,5% (77).

Tudo indica que a prevalência da asma aumentou na última década (19). Num estudo executado na região sul do País de Gales em crianças de 12 anos observou-se que de 1973 para 1988 a prevalência de sintomas subiu de 17% para 22%; a história de asma de 6% para 12% e a de asma corrente de 4% para 9%. Nos Estados Unidos, a prevalência de asma em crianças subiu de 3,1% em 1981 para 4,3% em 1988. Este aumento de 40% registou-se nas crianças brancas, cuja prevalência é ainda inferior à das crianças negras. Várias referências apontam para o aumento de gravidade da asma evidenciado pelo aumento de internamentos provocados pela asma (7,78,95). Este aumento foi, nos Estados Unidos, de 1970 para 1984, de 145% nas crianças com menos de 15 anos (46) e, no Reino Unido, de 167% num período de 8 anos (4).

A prevalência da asma profissional varia de acordo com a indústria em causa. Pode observar-se em 30% dos trabalhadores relacionados com enzimas proteolíticas, atingindo 5% nas indústrias relaciona-

das com isocianatos (107). Os casos de asma profissional têm aumentado (25), sendo responsáveis, no Japão, por 15% de todos os casos de asma (64).

### Mortalidade

A fisiopatologia da asma tem sido estudada exaustivamente. Os resultados, encorajadores, têm permitido a introdução de drogas anti-asmáticas de reconhecida eficácia. Todavia, apesar de ser considerada uma causa de morte evitável, assistiu-se a um pico de mortalidade nos anos 60 no Reino Unido (50) e Austrália (132). Na Nova Zelândia ocorreu uma epidemia semelhante nos anos 60 e outra na década seguinte (102).

Durante os últimos anos, a mortalidade por asma aumentou nesses e noutros países – Estados Unidos, França e Alemanha (35,105,134) – apesar dos esforços desenvolvidos para compreender esta tendência e para conseguir a sua inversão.

A 9.ª revisão da Classificação Internacional de Doenças, que ocorreu em 1979, não pode, por si só, justificar este aumento (110,111,112) e muito menos as epidemias dos anos 60 e 70. A introdução de terapêuticas broncodilatadoras com menor especificidade  $\beta_2$  pode ser uma das causas das epidemias e do aumento de mortalidade, bem assim como o aumento de prevalência da asma e da sua gravidade (6,7,22). O uso de esquemas terapêuticos menos correctos, capazes de mascarar temporariamente os sintomas e permitir a continuação do processo inflamatório (87), a mudanças dos critérios de diagnóstico (24,54) e a falta de rigor na certificação (58,68), podem ser outras causas da tendência crescente nas taxas de mortalidade.

Vários autores afirmam que a epidemia dos anos 60 foi causada pelo uso de Isoprenalina Forte® (91,117). Nos anos 70, a epidemia que ocorreu na Nova Zelândia teria sido provocada pela introdução do Fenoterol (91,113) no arsenal terapêutico. A possibilidade de ocorrerem mortes por causa cardíaca em doentes que usam  $\beta$ -agonistas em doses excessivas, em crises que cursam com diminuição marcada da

<sup>1</sup> A infestação por ácaros nesta região do globo foi provocada pela importação e uso de cobertores. Os níveis de infestação quadruplicaram e relacionam-se com o aumento de prevalência da asma.

PaO<sub>2</sub> e do pH (91), e a relação evidente entre a subida das taxas de mortalidade e a venda daqueles produtos (91) são argumentos determinantes para justificar aquela teoria. No entanto, Stephan e Walker (123) afirmam que a introdução daquelas drogas não pode por si só justificar os picos de 1960 e 1970. Na Dinamarca e Suécia assistiu-se, na altura, ao aumento das taxas de mortalidade sem que tenha existido introdução no mercado dos produtos referidos (9,116). No Reino Unido, a diminuição das taxas de mortalidade precedeu a diminuição da taxa de vendas, enquanto na Austrália a taxa de vendas se manteve em valores reduzidos durante o período epidémico (117). Na Holanda, a entrada para o mercado de preparações com altas doses de  $\beta$ -agonistas não provocou aumento nas taxas de mortalidade (123), enquanto na Bélgica esta entrada coincidiu com redução de 40% nas taxas de morte por asma (116). Ainda relativamente ao pico observado nos anos 60, Higenbottam e Hay afirmam que a diminuição do uso de corticosteróides, por via sistémica, no tratamento das crises graves pode ser uma explicação alternativa que nunca foi completamente estudada (53).

O uso generalizado de esquemas terapêuticos que privilegiam os  $\beta$ -agonistas poderá ser outra causa da subida das taxas. Estas drogas podem, teoricamente, aumentar a mortalidade por duas razões. A sua acção broncodilatadora dá ao doente uma falsa sensação de segurança que o convida a entrar em contacto com os factores desencadeantes da inflamação, perpetuando a degradação das vias aéreas e tornando mais provável a ocorrência duma crise grave e eventualmente fatal (87). O seu uso, continuado e isolado, como esquema terapêutico de manutenção, deve evitar-se (60). Por outro lado, várias referências bibliográficas (91,113) apontam uma grande correlação entre os casos fatais e o abuso de  $\beta$ -agonistas. Estas drogas seriam responsáveis, como já vimos, por mortes de origem cardíaca.

O seu uso constante nas situações de crise torna evidente que esta correlação pode ser casual e não causal (123). O uso de  $\beta$ -agonistas nas crises é uma constante, quer no ambulatório, quer nos serviços de

urgência. A introdução precoce de administração de O<sub>2</sub> reduz marcadamente a possibilidade de ocorrerem efeitos secundários indesejáveis e perigosos. O asmático, e principalmente o seu médico, devem por isso estar conscientes da necessidade de recorrer rapidamente à ajuda médica quando reconhecem uma crise grave. O desenvolvimento de esquemas de tratamento domiciliário rápido, com administração de O<sub>2</sub>, diminuiu drasticamente a mortalidade por asma na cidade de Paris (12).

O rigor da certificação justifica, em parte, a variação observada nas taxas de mortalidade. Os estudos efectuados neste campo mostram que as taxas estão hipervalorizadas na maioria das regiões estudadas (2,17,61,68,101). O rigor é menor nos grupos etários mais elevados e a taxa de erros é quase nula no grupo etário entre os 5 e os 35 anos. Por regra, a taxa de falsos negativos é baixa, sendo excepção o estudo executado na região de Olmsted (EUA) (58). No estado de Oregon (11), os estudos de rigor da certificação mostram resultados semelhantes aos obtidos no Reino Unido (17) e na Nova Zelândia (101). A realidade da assistência médica da região de Olmsted, e consequentemente a metodologia utilizada, é seguramente a causa da discrepância observada (58).

Na maioria dos estudos de rigor da certificação é observável um elevado número de falsos positivos. A determinação da taxa de falsos negativos é difícil por ser impossível determinar os óbitos por asma em doentes que, ou nunca tiveram esse diagnóstico ou, simplesmente, não é referido no certificado. Não é possível, por estas razões, a partir dos dados obtidos nos estudos de rigor inferir uma taxa de mortalidade corrigida. Estes trabalhos, entretanto, ajudam a conhecer a realidade de cada país, contribuem para avaliar a eficácia da terapêutica e, finalmente, legitimam as comparações entre taxas de países diferentes (17).

É possível que características ambientais e genéticas determinem variações nas taxas de mortalidade. É sabido que nos ameríndios a taxa de mortalidade por asma é nula (94). Na Nova Zelândia a taxa de mortalidade é no povo maori  $18,9/10^5$ ; na população  $10^5=100\,000$ .



polinésia 9,4/10\*5 e no caucasoide 3,4/10\*5 (103). Adicionalmente, é possível identificar grupos de risco, que apresentam crises de asma rapidamente progressivas e potencialmente fatais, cujas características clínicas e anatomopatológicas são diferentes das da maioria dos asmáticos. Estes doente poderiam, segundo Cheung, apresentar curvas dose-resposta, quando estimulados com metacolina, com quedas superiores a 60% e terem por isso risco aumentado de crises potencialmente fatais (26).

O aumento de prevalência da asma e de crises graves poderá ser outra explicação para a tendência das taxas de mortalidade. A vivência actual, quer em ambiente doméstico, quer em ambiente profissional, facilita o contacto com os alérgenos, o aparecimento de atopia (21.81.92) e de sintomas, aumenta a prevalência da asma e, secundariamente, a sua mortalidade.

Aceita-se hoje, quase consensualmente, e existênciamente, entre asmáticos, de grupos de risco relativamente à ocorrência de crises fatais (127). Estes grupos podem ser definidos por: a) 1 episódio de ventilação mecânica; b) 1 episódio de acidemia por mal asmático; c) 2 ou mais episódios de pneumomediastino ou pneumotórax associados a mal asmático; d) 2 ou mais hospitalizações por mal asmático. É também consensual que os principais factores responsáveis pelas mortes provocadas pela asma são: 1. Não reconhecimento, pelo doente, da gravidade da crise; 2. Crises de asma com agravamento rápido; 3. Não reconhecimento, pelo médico, da gravidade da crise e 4. Atraso na chegada ao serviço de urgência.

Reconhecidos os grupos de risco e as causas de morte mais importantes, cabe aos clínicos a implementação das medidas terapêuticas e de organização que permitam a inversão das actuais tendências das taxas de mortalidade por asma.

### Terapêutica

A terapêutica da asma tem acompanhado a evolução do entendimento da fisiopatologia e os resultados

dos estudos epidemiológicos. As drogas utilizadas são as mesmas desde há algumas décadas; no entanto, a sua importância relativa tem variado nos últimos anos.

Em 1937 a aminofilina intravenosa começou a ser utilizada nas crises (51); a isoprenalina apareceu nos anos 40 (65); em 1968 assistiu-se ao aparecimento do salbutamol (88). Em 1956 reconheceu-se ao acetado de cortisona o papel anti-asmático (80) e mais tarde, em 1972, a comunidade médica passou a poder contar com um potente esteróide aplicável por via tópica, o dipropionato de beclometasona (29). No campo das drogas preventivas já tinha surgido em 1967 o cromoglicato dissódico (57).

Recentemente, com a compreensão da importância da via tópica na redução dos efeitos secundários e na maior eficiência das drogas vulgarmente utilizadas, foram introduzidas no mercado várias formas de aplicação tópica.

A prevenção dos sintomas e das crises é o principal objectivo da estratégia terapêutica actual. O conhecimento dos factores responsáveis pela atopia, nomeadamente o contacto precoce com alérgenos, motiva também atitudes preventivas. O afastamento do asmático de ambiente alérgico é a primeira preocupação da classe médica. Em famílias cujas crianças são potenciais asmáticas a prevenção deve iniciar-se a partir do parto.

O maior avanço na terapêutica da asma foi a compreensão de que o broncoespasmo não é a causa da asma, mas simplesmente o resultado da inflamação das vias aéreas (53). Os broncodilatadores perderam o seu papel curativo, tornando-se importante, apenas, no alívio sintomático. A introdução das drogas preventivas, e principalmente dos esteróides inalados (55), demonstrou que o seu uso regular, diminui a labilidade brônquica, os sintomas e o uso regular de broncodilatadores. A sua aplicação durante os últimos 20 anos mostra que os efeitos secundários são irrelevantes (115), mesmo nas crianças (122).

Recentemente foram introduzidos no mercado  $\beta_2$ -agonistas de longa duração. Embora estudos preliminares mostrem que não devem ser usados para alívio

sintomático, o seu papel no tratamento da asma ainda não é claro. Alguns autores afirmam que os  $\beta_2$ -agonistas de longa duração devem ser utilizados quando os esteróides inalados não conseguem o controlo dos sintomas, especialmente os nocturnos, antes de aumentar a dose dos esteróides (39), enquanto outros defendem o contrário (60).

A clínica da asma é variável de doente para doente e no mesmo asmático tem fases de agudização sintomática. A definição do esquema terapêutico deve depender da gravidade e frequência dos sintomas (60). A introdução de fármacos adicionais, a dose e a frequência da sua toma dependem, a cada momento, da gravidade das asma.

O primeiro passo terapêutico são os  $\beta_2$ -agonistas de curta duração, em "S.O.S.", não devendo ser utilizados mais de 3 vezes por semana.

Se a necessidade de recorrer àquela medicação for mais frequente que o referido deverão introduzir-se drogas anti-inflamatórias, o cromoglicato dissódico ou esteróides inalados, administradas diariamente. Nesta fase, os  $\beta_2$ -agonistas de curta duração podem ser usados para alívio sintomático, sem exceder as 4 tomas diárias. Quando este esquema é insuficiente para controlar os sintomas, pode aumentar-se a dose dos esteróides (dipropionato de beclometasona -DPB) até 800 $\mu$ g diários e adicionar outro anti-inflamatório, nedocromil ou cromoglicato dissódico.

O passo seguinte consiste no aumento do DPB para 1 000 $\mu$ g diários, no uso de  $\beta_2$ -agonistas de longa duração, de teofilinas, de anti-colinérgicos e  $\beta_2$ -agonistas de curta duração em "S.O.S.", sem ultrapassar, neste caso, as 4 tomas diárias.

Se este esquema terapêutico não é suficiente para atingir os objectivos desejados as doses de DPB deverão ser superiores a 1 000 $\mu$ g ou, em alternativa, podem ser introduzidos os esteróides orais, mantendo a terapêutica broncodilatadora da fase anterior (60).

A identificação dos mediadores de inflamação permitiu o aparecimento de novas drogas cujo efeito broncodilatador e anti-asmático está ainda em fase de estudo. Os antagonistas do factor de activação de plaquetas (52) e os inibidores dos leucotrienos (42,96),

agora em fase de avaliação de eficácia clínica, poderão abrir novas perspectivas no tratamento da asma, mas só devem, por agora, ser utilizados em estudos controlados.

### Epidemiologia da Asma em Portugal

Desde 1983 que se conhecem valores de referência para a prevalência da asma em Portugal. A publicação do Inquérito Nacional de Saúde (59) permitiu avaliar a frequência daquela patologia na população geral. Os dados obtidos para a prevalência da asma estão de acordo com a maioria dos estudos nesta área. A prevalência cresce até à puberdade (0 a 4 anos-4,5%; 5 a 9 anos-5,9%; 10 a 14 anos-7,4%), desce no início da idade adulta (15 a 19 anos-4,3%; 20 a 29 anos-4,1%; 30 a 44 anos-4,5%) e aumenta nas idades mais avançadas (45 a 64 anos-9,3%; mais de 65 anos-11,3%). Este estudo (59), de reconhecido valor referencial, diz respeito apenas à zona urbana de Lisboa. A metodologia utilizada privilegiou a prevalência de diagnósticos, não sendo, neste campo, muito específica<sup>1</sup>.

Em 1990, Chieira e colaboradores estudaram uma amostra de 577 mancebos durante a inspecção militar obtendo a prevalência de 5,2% para a asma, 15,4% para a rinite alérgica e 16,4% para a atopia. O inquérito foi aplicado em condições particulares, favorecedoras de respostas positivas. No entanto, os valores obtidos são perfeitamente aceitáveis. De realçar o valor da prevalência de atopia que não pode ter sido alterado por factores indesejáveis e que ficou como primeiro valor de referência neste campo (27).

Estudos feitos com base nos registos de observação de clínicos gerais mostram resultados de prevalência para a asma e atopia muito variáveis. As metodologias utilizadas são, muito provavelmente, a causa

<sup>1</sup> A pergunta utilizada no inquérito foi: "Diga-me se sofre de asma ou bronquite asmática". A formulação da questão não permite saber se a prevalência obtida é pontual, periódica ou cumulativa e adiciona dois diagnósticos.

desta variação. Estes trabalhos incidem sobre populações previamente seleccionadas, ou pela gravidade da doença, ou pela decisão de recorrer a instituições médicas privadas. A amostra utilizada não é aleatória e a metodologia de obtenção do diagnóstico de asma ou atopia não é claramente definida nem consensual (76,83).

A epidemiologia da hipersensibilidade brônquica é, pela sua estreita relação com a asma, de extrema importância. A compreensão da relação entre hipersensibilidade, atopia e asma poderá permitir tirar ilações sobre factores predisponentes para a asma, bem como avaliar o papel daquelas duas características no diagnóstico e no controle da eficácia terapêutica.

Em estudo realizado no Porto observamos uma amostra da população geral com idade compreendida entre 20 e 44 anos e encontramos a prevalência de 18,2% para a hipersensibilidade à metacolina e 22,9% para a atopia (definida por sensibilidade cutânea) (3).

Vimos que o estudo das taxas de mortalidade foi determinante para a identificação de práticas terapêuticas menos correctas e que é, mais recentemente, uma preocupação generalizada para a classe médica ligada à asma. Em Portugal, até 1992 (1) não se conheciam os valores referentes a estas taxas. A responsabilidade da publicação das diferentes taxas de mortalidade é do Instituto Nacional de Estatística (INE) que publicou e publica as taxas de mortalidade por asma conjuntamente com as de bronquite crónica e enfisema sob a rubrica comum "323". Como não existiam taxas de mortalidade, não existiam trabalhos que as validassem, nomeadamente estudos de rigor de certificação e codificação. O primeiro destes trabalhos (2) mostrou que o rigor da certificação na zona do Grande Porto é deficiente. O alargamento do estudo da qualidade da certificação a todo o território nacional veio demonstrar que a certificação deficiente é generalizada (3).

## BIBLIOGRAFIA

- ALVES J, HESPANHOL V, MAIA J, MARQUES JA: Mortalidade por asma em Portugal. *Arq Med* 1992; 6(3):137-40.
- ALVES J et al: Mortalidade por asma. Rigor dos certificados de óbito no Grande Porto. *Arq SPPR* 1993; 10(1):23-27.
- ALVES J: Contribuição para o estudo da epidemiologia da asma em Portugal. Faculdade de Medicina do Porto, 1994.
- ANDERSON HR, BAILEY P, WEST S: Trends in the hospital care of acute childhood asthma 1970-8: a regional study. *Br Med J* 1980; 281:1191-1194.
- ANDERSON HR: The epidemiological and allergic features of asthma in the New Guinea Highlands. *Clin Allergy* 1984; 4:171-183.
- ANDERSON HR: Is the prevalence of asthma changing? *Arch Dis Childhood* 1989; 64:172-75.
- ANDERSON HR: Increase in hospital admissions for childhood asthma: trends in referral, severity and readmissions from 1970 to 1985 in a health region of the United Kingdom. *Thorax* 1989; 44:614-619.
- ANDERSON RC, CUFF MT, FRITH PA et al: Bronchial responsiveness to inhaled histamine and exercise. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 63:315-20.
- ANÓNIMO: Asthma deaths: a problem solved. (Editorial.) *Br Med J* 1972; 1:443-4.
- ANNESI I et al: Total circulating IgE and FEV1, in Adult men. An epidemiologic Longitudinal Study. *Chest* 1992; 101(3):642-48.
- BARGER LW et al: Further investigation into the recent increase in asthma death rates: a review of 41 asthma deaths in Oregon in 1982. *Ann Allergy* 1988; 60:31-39.
- BARRIOT P, RIOU B: Prevention of Fatal Asthma. *Chest* 1987; 92(3):460-466.
- BENNIS A: Rapport marocain sur l'asthme. Document présenté au 15<sup>eme</sup> Congrès médical maghrébin, Casablanca les 28,29 et 30 Avril 1986.
- BRITTON J: Is hyperreactivity the same as asthma *Eur J Respir Dis* 1988; 1:478-9.
- BRONNIMANN S, BURROWS B: A prospective study of the natural history of asthma. Remission and relapse rates. *Chest* 1986; 90:480-484.
- BURNEY PGJ, BRITTON JR, CHINN S, TATTERSFIELD AE et al: Descriptive epidemiology of bronchial reactivity in an adult population: results from a community study. *Thorax* 1987; 42:38-44.
- BURNEY PGJ: The effect of death certification practice on

- recorded national asthma mortality rates. *Rev Epidemiol et Santé Publ* 1989; 37:385-9.
18. BURNEY PGJ. *Asthma Epidemiology*. Respiratory Medicine, Baillière Tindall, London, 1990.
  19. BURNEY PGJ, CHINN S., RONA RJ. Has the prevalence of asthma changed? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *Br Med J* 1990; 300:1306-1310.
  20. BURNEY PGJ. *Epidemiology*. *British Medical Bulletin* 1992; 48, 1:10-22.
  21. BURR ML et al. Environmental factors and symptoms in infants at high risk of allergy. *J Epidemiol Comm Health* 1989; 43:125-132.
  22. BURR ML et al. Changes in asthma prevalence: two surveys 15 years apart. *Arch Dis Childhood* 1989; 64:1452-1456.
  23. BURROWS B et al. Association of asthma with serum levels and skin test reactivity allergens. *N Engl J Med* 1989; 320:271-7.
  24. CERVERI I, BRUSCHI C, RICCIARDI M et al. Epidemiological diagnosis of asthma: methodological considerations of prevalence evaluation. *Eur J Epidemiol* 1987; 1,3 (2):202-205.
  25. CHAN-YEUNG M, LAM S. Occupational asthma. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:686-703.
  26. CHEUNG D. et al. Relationship between indices of parenchymal destruction and maximal airway narrowing in vivo in humans with  $\alpha$ 1-antitrypsin deficiency. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:A834.
  27. CHIEIRA C, LOUREIRO AC, RODRIGUES VL, et al. Estudos epidemiológicos alergológicos numa população de mancebos (20 anos). *Via Pneumológica* 1990; 1:67.
  28. CIBA GUEST SYMPOSIUM. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959; 14:286-99.
  29. CLARK TJH. Effect of beclomethasone dipropionate delivered by aerosol in patients with asthma. *Lancet* 1972; 1:1361.
  30. CLASSIC PAPERS IN ASTHMA. Science Press Limited 1990. 6 Lowther Road, Barnes, London.
  31. COCKCROFT DW, BERSCHIED BA, MURDOCK KY, GORE BP. Sensitivity and specificity of histamine PC20 measurements in a random population. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75:142(A).
  32. COCKCROFT DW, HARGREAVE FE. Airway Hyperresponsiveness. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:497-500.
  33. COCKCROFT DW. Allergens. In: *Asthma - Basic mechanisms and clinical management* (2nd Edn). Page 414, Academic Press Limited, London.
  34. COGSWELL JJ, MITCHELL EB, ALEXANDER J. Parental smoking, breast feeding, and respiratory infection in development of allergic diseases. *Arch Dis Child* 1987; 62:338-344.
  35. COOREMAN J et al. Mortalité rapportée à l'asthme. Tendances pour la France de 1970 à 1987. *Rev Mal Resp* 1992; 9:495-501.
  36. DEAL EC JR et al. Airway responsiveness to cold air and hiperpnea in normal subjects and those with hay fever and asthma. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121:621-628.
  37. DEKKER FW et al. Validity of peak expiratory flow measurement in assessing reversibility of airflow obstruction. *Thorax* 1992; 47:162-166.
  38. EL-CHARBI B. Rapport tunisien sur l'asthme. Document présenté au 15ème Congrès medical maghrébin, Casablanca les 28,29 et 30 Avril 1986.
  39. FITZPATRICK MF et al. Salmeterol in nocturnal asthma: a double blind, placebo controlled trial of long acting agonist. *Br Med J* 1990; 301:1365-1368.
  40. FLETCHER CM, PRIDE NB. Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* 1984; 39:81-85.
  41. FLOYER J. *A treatise of the asthma*. London, R wilkin 1717:1-22.
  42. GADDY JN et al. Bronchodilation with a potent and selective leukotriene D4 (LTD4) receptor antagonist (MK-571) in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:358-363.
  43. GIBSON PG et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis without asthma. *Lancet* 1989; 1:1346-8.
  44. Gerrard JW et al. Immunoglobulin levels in smokers and non-smokers. *Ann Allergy* 1980; 44:261-262.
  45. GREGG I. *Epidemiological aspects*. Clark TJH, Godfrey S, eds. *Asthma* 2nd ed. London: Chapman & Hall (Medical) Ltd 1983; 222-284.
  46. HALFON N, NEWACHECK PW. Trends in the hospitalization for acute childhood asthma, 1970-84. *Am J Public Health* 1986; 76:1308-1311.
  47. HARGREAVE FE et al. Bronchial responsiveness to histamine and methacholine in asthma: measurement and clinical significance. *J Allergy Clin Immunol* 1981; 68:347-55.
  48. HARGREAVE FE et al. Chronic cough: eosinophilic bronchitis-response of sputum cells to corticosteroid (CS) and examination for variable airflow obstruction. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:166.
  49. HAROLD S NELSON. The natural history of asthma. *Annals allerg*. 1991; 66:196-203.
  50. HENDRICK DJ. Asthma: epidemics and epidemiology. *Thorax* 1989; 44(8). 609-613.

51. HERMAN G, AYNESWORTH MB. Successful treatment of persistent extreme dyspnoea: status asthmaticus-use of theophylline ethylene diamine (aminophylline USP). *J Lab Clin Med* 1937; 23:135-48.
52. HEUER HO: Current status of PAF antagonists. *Clin Exp Allergy* 1992; 22:980-983.
53. HIGENBOTTAM T and HAY I. Has the treatment of asthma improved? *Chest* 1990; 98, 3:706-712.
54. HILL R et al: Change in use of asthma as a diagnostic label for wheezing illness in schoolchildren. *Br Med J* 1989; 299:898.
55. HORN CR, CLARK TJH, COCHRANE GM. Inhaled therapy reduces morning dips in asthma. *Lancet* 1984; 1:1143-45.
56. HORST M et al: Double-blind, placebo-controlled rush immunotherapy with a standardized *Alternaria* extract. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 85:460-72.
57. HOWELL JBL. A double blind trial of DSG in the treatment of allergic bronchial asthma. *Lancet* 1967; 2:539-42.
58. HUNT LW et al: Accuracy of the death certificate in a population-based study of asthmatic patients. *JAMA* 1993; 269 (15):1947-1952.
59. Inquérito Nacional de Saúde/83 1984; Vol II(3).
60. International Consensus Report on Diagnosis and Treatment of Asthma. *Eur Respir J* 1992; 5:601-641.
61. JENKINS MA et al. Accuracy of asthma death statistics in Australia. *Aust J Public Health* 1992; Dec: 16 (4):427-9.
62. JOSEPHS LK, GREGG I, MULLEE MA, HOLGATE ST. Nonspecific bronchial reactivity and its relationship to the clinical expression of asthma. A longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:350-357.
63. KANG B, CHANG JL. Allergenic impact of inhaled arthropod material. *Clin Rev Allergy* 1985; 3:363-75.
64. KOBAYASHI S: Different aspects of occupational asthma in Japan. In Fraser CA (ed) *Occupational Asthma*. New York, Van Nostrand Reinhold, 1980, pp 229-244.
65. KONZETT H. Neves zur asthma therapie. *Klin Wochenschr* 1940; 19:1303-06.
66. LAU S, FALKENHORST G, WEBER A et al: High mite-allergen exposure increases the risk of sensitization in atopic children and young adults. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84:718-725.
67. LOCKHART A. Données actuelles sur l'hyperréactivité bronchique non spécifique. *Rev Mal Resp* 1989; 6:501-506.
68. LOREN WH et al. Accuracy of the Death Certificate in a Population-Based Study of Asthmatic Patients, *JAMA* 1991; 269, 15:1947-52.
69. MAGNUSSON CG: Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk of subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:898-904.
70. MANTLE J, PEPYS J: Asthma among Tristan da Cunha islanders. *Clinical Allergy* 1974; 4:161-170.
71. MARTIN AJ et al: Natural history of allergy in asthmatic children followed to life. *Med J; Aust* 1981, 2:470-4.
72. MARTINEZ RD et al: Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine-year old children. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:518-523.
73. McFADDEN ER JR. Airway responsivity and chronic obstructive lung disease. Gherniack N, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Philadelphia: W.B. Saunders 1991:90-96.
74. McDADDEN ER JR, GILBERT IA. Asthma. *New Engl J Med* 1992; 327:1928-1937.
75. McWHORTER WP, POLIS MA, KASLOW RA: Occurrence, predictors, and consequences of adult asthma in NHANESI and follow-up survey. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:721-724.
76. MENDES HML. Asma brônquica. Estudo de prevalência num concelho rural. *Bol HPV* 1990; Vol III (Ano III) (1/2):51-56.
77. MITCHELL C, MILES J: Lower respiratory tract symptoms in Queensland schoolchildren. The questionnaire: its reliability and validity. *Aust NZJ Med* 1983; 13:264-269.
78. MITCHELL EA: international trends in hospital admissions rates for asthma. *Arch Dis Child* 1985; 60:376-378.
79. MORRISON SMITH J, SPRINGETT VH. Atopic disease and month of birth. *Clin Allergy* 1979; 9:153-157.
80. MRC. Controlled trial of the effects of cortisone acetate in status asthmatics. *Lancet* 1956; 2:803-06.
81. MURRAY AB, FERGUSON AC, MORRISON BJ. Diagnosis of house dust mite allergy in asthmatic children: what constitutes a positive history *Allergy Clin Immunol* 1983; 71:21-28.
82. NINAN TK, RUSSEL G, Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen Schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; Apr 4,304 (6831):873-5.
83. NUNES C, LADEIRA S, ALBUQUERQUE J. Asma em cuidados de saúde primários no Algarve. *Rev Port Imunologia* 1992; 1 (3):93-100.
84. O'BYRNE PM, RYAN G, MORRIS M et al: Asthma induced by cold air and its relation to nonspecific bronchial responsiveness to methacholine. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:281-5.
85. O'HOLLAREN MT, YUNGINGER JW, OFFORD KP et al: Exposure to aeroallergen as a possible precipitating factor in respiratory arrest in young patients with asthma. *N Engl J Med* 1991; 324:359-63.

86. DOWNEY DR, McCULLOUGH J. Passive exposure to cigarette smoke does not increase allergic sensitization in children. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82:634-637.
87. PAGE CP. An explanation of the asthma paradox. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:S29-S32.
88. PALMER KNV, DIAMENT ML. Effect of salbutamol on spirometry and blood gas tensions in bronchial asthma. *Br Med J* 1969; 1:31-32.
89. PAOLETTI P, et al. Prevalence of asthma and asthma symptoms in a general population sample of North Italy. *Eur Respir J* 1989; 2, S6:527s-531s.
90. PATTEMORE PK, et al. The interrelationship among bronchial hyperresponsiveness, the diagnosis of asthma, and asthma symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:549-54.
91. PEARCE N, CRANE J, BURGESS C, et al.  $\beta$  agonist and asthma mortality: déjà vu. *Clin Expert Allergy* 1991; 21:401-10.
92. PEARSON MG. Approach to the management of asthma - the physician's view. *Research and Clinical Forums* 1989; 11, (3): 39-42.
93. RAMSDALE EH, et al. Bronchial responsiveness to methacholine in chronic bronchitis: relationship to air flow obstruction and cold air responsiveness. *Thorax* 1984; 39:912-8.
94. RHOADES ER. The major respiratory diseases of American Indians. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141:595-600.
95. RICHARDS W. Hospitalization of children with status asthmaticus: a review. *Pediatr* 1989; 84:111-118.
96. ROBUSCHI M, et al. Prevention of exercise-induced bronchoconstriction by a new leukotriene antagonist (SK&F 104353). A double-blind study versus disodium cromoglycate and placebo. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:1285-1288.
97. RYAN G, et al. Bronchial responsiveness to histamine: Relationship diurnal variation of peak flow rate, improvement after bronchodilatador, and airway calibre. *Thorax* 1982; 37:423-9.
98. SALOME CM, PEAT JK, BRITTON WJ, WOOLCOCK AJ. Bronchial hyperresponsiveness in two populations of Australian school children. I. Relation to respiratory symptoms and diagnosed asthma. *Clin Allergy* 1987; 17:271-281.
99. SAVILAHTI E, TAINIO VM, SALMENPERA L, SIMES MA, PERHEENTUPA J. Prolonged exclusive breast feeding and heredity as determinants in infantile atopy. *Arch Dis Child* 1987; 62:269-273.
100. SEARS MR, JONES PR, HOLDAWAY MD, et al. Prevalence of bronchial reactivity to inhaled methacholine in New Zealand children. *Thorax* 1986; 41:283-9.
101. SEARS MR, et al. Accuracy of certification of deaths due to asthma. A national study. *Amer J Epid* 1986; 124 (6):1004-1011.
102. SEARS MR, et al. Asthma mortality: comparison between New Zealand and England. *Brit Med J* 1986; 293:1342-1345.
103. SEARS MR, REA HH. Patients at risk for dying of asthma: New Zealand experience. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80:447-481.
104. SEARS, et al. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:419-24.
105. SEARS MR. Worldwide trends in asthma mortality. 1-2. *Bull Int Union Tuberc Lung Dis* 1991; 66:79-83.
106. SEARS MR, et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *New Engl J Med* 1991; 325:1067-1071.
107. SEARS MR. Asthma. Basic mechanisms and clinical management. 2.<sup>a</sup> Edn. Academic Press Limited 1992: 1-19.
108. SHAW RA, CRANE J, O'DONNELL TV. Asthma symptoms, bronchial hyperresponsiveness and atopy in a Maori and European adolescent population. *NZ Med J* 1991; 104:175-9.
109. SIBBALD B, HORN MEC, BRAIN EA, GREGG J. Genetic factor in childhood asthma. *Thorax* 1980; 35:671-4.
110. SLY RM. Increases in deaths from asthma. *Ann Allergy* 1984; 53:20-5.
111. SLY RM. Effects of treatment on mortality from asthma. *Ann Allergy* 1986; 56:207-12.
112. SLY RM. Mortality from asthma. *New Engl Reg Allergy Proc* 1986; 7:425-34.
113. SPITZER WO, et al. The use of  $\beta$ -Agonists and the risk of death and near death from asthma. *New Eng J Med* 1992; 326 (8):501-506.
114. SPORIK R, et al. Exposure to house-dust mite allergen (Der p1) and the development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990; 323:502-7.
115. STEAD RJ, COOKE NJ. Adverse effects of inhaled corticosteroids. *BR Med J* 1989; 298:403-04.
116. STOLLEY PD. Asthma mortality: why the United States was spared an epidemic of deaths due to asthma. *Am Rev Respir* 1972; 105:883-90.
117. STOLLEY PD, SCHINNER R. Association between asthma mortality and isoproterenol aerosols: a review. *Prev Med* 1972; 7:519-38.
118. TURNER KJ. Changing prevalence of asthma in developing countries. In Michel FB, Bousquet J, Godard P (eds) *Highlights in Asthmology*. New York, Springer-Verlag, 1987, pp 37-43.

119. TURNER KJ, STEWART GA, WOOLCOCK AJ et al. Relationship between mite densities and prevalence of asthma: comparative studies in two populations in Eastern Highlands of Papua Guinea. *Clin Allergy* 1988; 18:331-40.
120. VAN BEVER HP, STEVENS WJ. Suppression of the late asthmatic reaction by hyposensitization in asthmatic children allergic to house dust mite (*Dermatophagoides pteronyssinus*). *Clin Exp Allergy* 1989; 19:399-404.
121. VAN METRE TE, MARSH DG, ADKINSON NF JR et al. Dose of cat (*felis domesticus*) allergen I (ed dl) that induces asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:62-75.
122. VOLOVITZ B et al. Growth and Pituitary-Adrenal function in children with severe asthma treated with inhaled budesonide. *N Engl J Med* 1993; 329 (23):1703-1708.
123. WALKER AM, LANE LANE SF. Do pressurized bronchodilator aerosols cause death among asthmatics? *American J Epid* 1987; 125, 5:755-60.
124. WARE JH et al. Passive smoking, gas cooking and respiratory health of children living in six cities. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:366-374.
125. WARNER JO, PRICE JF. House dust mite sensitivity in childhood asthma. *Arch Dis Child* 1978; 53:710-713.
126. WARNER JO et al. Management of asthma: a consensus statement. *Arch Dis Child* 1989; 64:1065-1079.
127. WEISS KB, WAGENER DK. Changing patterns of asthma mortality. Identifying target populations at high risk. *JAMA* 1990; 264 (13):1683-1687.
128. WHITELAW WA. Asthma deaths. *Chest* 1991; 99 (6):1507-1510.
129. WILSON NM. Wheezy bronchitis revisited. *Arch Dis Child* 1989; 64:1194-1199.
130. WOOLCOCK AJ, DOWSE GK, Temple K, et al. The prevalence of asthma in the South Fore people of Papua New Guinea. A method for field studies of bronchial reactivity. *Eur J Respir Dis* 1983; 64:571-581.
131. WOOLCOCK AJ, YAN K, SALOME CM et al. What determines the severity of asthma. *Chest* 1985; 87S:209S-13S.
132. WOOLCOCK AJ. Worldwide differences in asthma prevalence and mortality. Why is asthma mortality so low in the USA? *Chest* 1986; 90s:40-46.
133. WOOLCOCK AJ, YAN K, SALOME CM. Effect of therapy on bronchial hyperresponsiveness in the long-term management of asthma. *Clin Allergy* 1988; 18:165-76.
134. WOOLCOCK AJ. Worldwide trends in asthma morbidity and mortality. Explanation of trends; *Bull Int Tuberc Lung Dis* 1991; vol 66:85-9.
135. WOOLCOCK AJ, BARNES PJ. Asthma: The important questions-Part 2. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146, 5:1349-1366.
136. ZETTERSTROM O et al. Another smoking hazard: raised serum IgE concentration and increased risk of occupational allergy. *Br Med J* 1981; 283:1215-1217.