

ARTIGO ORIGINAL/ORIGINAL ARTICLE

Importância da história familiar na gravidade e evolução clínica da asma brônquica infantil

Parental risk factors in severity and clinical outcome of childhood asthma

ÂNGELA GASPAR*, MÁRIO MORAIS DE ALMEIDA**, GRAÇA PIRES**, SARA PRATES**, JOSÉ ROSADO PINTO***

Serviço de Imunoalergologia, Hospital de Dona Estefânia, Lisboa

* Interna do Internato Complementar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

** Assistente Hospitalar de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

*** Director do Serviço de Imunoalergologia do Hospital de Dona Estefânia

Recebido para publicação: 00.11.03

Aceite para publicação: 01.01.04

RESUMO

A asma brônquica é uma entidade multifactorial dependendo da interacção entre factores genéticos e ambientais complexos. O carácter familiar da asma

é conhecido desde há longo tempo, embora pouco se saiba sobre a localização genética subjacente a esta maior penetração familiar.

Objectivo: Os autores apresentam dois estudos, pretendendo avaliar a importância da história familiar de asma como factor de gravidade relacionado com o internamento hospitalar e como factor de prognóstico associado a persistência de sintomas

na asma brônquica infantil.

Métodos: Estudo 1 - Foram estudadas 128 crianças hospitalizadas por asma (idade média: 4.3 anos), durante um período de dois anos, correlacionando os dados obtidos com os de um grupo controle (amostra de crianças observadas em consulta, emparelhada por idade, sexo e meio socioeconômico-cultural). Estudo 2 - Foi efectuado um estudo prospectivo com 3 anos de duração, avaliando a evolução clínica de 287 crianças asmáticas com idade ≤ 6 anos, observadas em Consulta de Imunoalergologia.

Resultados: Estudo 1 - A existência de história parental de asma brônquica foi identificada como factor de risco para internamento hospitalar ($p=0.0004$; OR=2.6, IC95%=1.5-4.2). O risco para hospitalização associado a asma materna ($p<0.0001$; OR=2.8, IC95%=1.5-5.2) foi 2 vezes superior ao risco associado a asma paterna ($p=0.26$; OR=1.4, IC95%=0.8-2.5). A gravidade dos sintomas não se relacionou com a presença de antecedentes familiares de outras doenças alérgicas, tais como rinite alérgica ($p=0.52$) ou eczema atópico ($p=0.68$). Estudo 2 - A existência de história familiar de asma brônquica ($p=0.41$) e de outras doenças alérgicas ($p>0.49$) não foram identificadas como factores de risco relacionados com a persistência da sintomatologia respiratória.

Conclusões: A presença de asma parental, particularmente materna, foi identificada como factor de risco significativo e independente para internamento hospitalar na criança asmática. A história familiar não foi identificada como factor de prognóstico relacionado com a persistência da sintomatologia, salientando a influência preponderante dos factores ambientais na evolução clínica da asma brônquica infantil. Estes resultados suportam que a transmissão genética materna/paterna se faz de um modo assimétrico, tal como tem sido proposto por outros autores.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (1):

Palavras-chave: História familiar; Asma Brônquica; Criança; Internamento; Prognóstico; Factores de risco.

ABSTRACT

Bronchial asthma is a multifactorial entity, due to the interaction of genetic and environmental complex factors. The presence of an inherited predisposition in bronchial asthma is long-time

known, although mechanisms underlying the inheritance are poorly understood.

Aim: The authors present two studies, with the purpose of evaluate the importance of family history of asthma as severity risk factor related to hospital admission and as prognostic factor related to the persistence of symptoms in childhood asthma.

Methods: Study 1 - We studied 128 children admitted for asthma (mean age: 4.3 years), during a period of two years, correlating the obtained data with a control group (matched sample of asthmatic outpatients). Study 2 - We performed a 3 years prospective study, to correlate clinical outcome of 287 outpatients with childhood asthma, aged ≤ 6 years. **Results:** Study 1 - Parental history of asthma was identified as significant risk factor for hospital admission ($p=0.0004$; OR=2.6, 95%CI=1.5-4.2). The risk associated with maternal asthma ($p<0.0001$; OR=2.8, 95%CI=1.5-5.2) was 2 times greater than the risk associated with paternal asthma ($p=0.26$; OR=1.4, 95%CI=0.8-2.5). The severity of symptoms was not related with family history of other allergic diseases, such as allergic rhinitis ($p=0.52$) or eczema ($p=0.68$). Study 2 - The persistence of respiratory symptoms was not related with family history of asthma ($p=0.41$) and other allergic diseases ($p>0.49$).

Conclusions: Parental asthma, mainly maternal asthma, was identified as an independent significant risk factor for the severity of childhood asthma. It was not identified as a prognostic risk factor related to the persistence of symptoms, stressing the influence of environmental factors in the clinical outcome. This results supports evidence for preferential inheritance of childhood asthma along maternal line, as proposed by other authors.

REV PORT PNEUMOL 2001; VII (1):

Key-words: Family history; Bronchial asthma; Children; Admission; Prognosis; Risk factors.

INTRODUÇÃO

A asma brônquica infantil representa um importante problema de Saúde. O aumento recente na prevalência¹⁻⁸ e na morbidade desta doença^{3,9-13}, aceite pela generalidade dos autores, torna pertinente a procura de factores que permitam a identificação das crianças em maior risco, para aparecimento e persistência dos sintomas respiratórios, mas também para maior gravidade da doença traduzida por internamento hospitalar.

Na actualidade, estima-se uma prevalência da asma brônquica infantil de cerca de 10%, dependendo de variáveis tais como população estudada (dimensão da amostra, idade, sexo, raça), critério de diagnóstico e local de realização do estudo epidemiológico¹⁴⁻¹⁶. Evidências do estudo de âmbito mundial ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) demonstram que a prevalência da asma brônquica em idade escolar varia de menos de 2% até 33%; as prevalências mais elevadas são encontradas na Grã Bretanha, Nova Zelândia e Austrália e, as mais baixas na Europa Oriental, China e Indonésia¹⁵. Em estudo epidemiológico realizado pelo nosso Serviço - PAC Study (*Portuguese Study of Allergic Diseases in Childhood*) - em regiões de língua portuguesa, encontramos prevalências de asma activa (sintomas no último ano) em idade escolar de 14.6%, 8.0% e 1.3%, respectivamente na Ilha da Madeira (Portugal, Europa), Cabo Verde (África) e Macau (China, Ásia)¹⁶.

A asma brônquica associa-se a apreciáveis taxas de morbidade, traduzindo-se por um número elevado de atendimentos em Serviços de Urgência e representando a principal causa de internamento em crianças com doença crónica^{1,3,6,10,17}. Nas últimas décadas, paralelamente a um decréscimo observado no número global de hospitalizações em idade pediátrica, vários estudos demonstraram um aumento no número de internamentos por asma, particularmente em crianças com menos de quatro anos de idade^{9-11,17-19}.

Alguns estudos, reportam não só um aumento do número de hospitalizações como, principalmente, um aumento dos reinternamentos hospitalares, sugerindo que o aumento da gravidade da doença poderá ser mais importante que o aumento da incidência dos casos^{10,13,17}. Mitchell et al¹³, num estudo efectuado na Nova Zelândia englobando 1034 crianças internadas por agudização de asma brônquica, verificaram que 60% das crianças estudadas tinham história de hospitalizações prévias por asma. Constataram ainda que, dois anos após o início do estudo, 51% das crianças incluídas foram reinternadas, concluindo que o aumento das hospitalizações por asma é em grande parte devido a um aumento do número de reinternamentos hospitalares, traduzindo uma maior gravidade da doença.

A existência de antecedentes familiares de asma, nomeadamente parentais, é consensualmente aceite por vários autores como factor de risco para o aparecimento de sintomatologia respiratória na criança²⁰⁻²⁶. Escasseiam, no entanto, estudos que avaliem a sua influência na gravidade e na evolução clínica da asma brônquica infantil.

A identificação de factores associados a gravidade e a persistência dos sintomas permitirá a definição e planificação de estratégias com vista a minimizar os riscos e a reduzir a morbidade crescente desta doença.

Os autores apresentam dois estudos, com o objectivo de avaliar a importância da história familiar de asma, como factor de gravidade da asma brônquica infantil, relacionado com internamento hospitalar e como factor de prognóstico relacionado com a persistência da sintomatologia respiratória após os primeiros anos de vida. Foi ainda objectivo deste estudo avaliar o peso relativo da transmissão genética materna e paterna.

MATERIAL E MÉTODOS

I. População:

1. Estudo 1:

Foram incluídas 128 crianças asmáticas, com idades compreendidas entre os 6 meses e os 14 anos, hospitalizadas através do Serviço de Urgência por asma brônquica agudizada com má resposta terapêutica instituída, segundo os critérios da *Global Initiative for Asthma*⁶, durante um período de 2 anos (1995/96). As crianças tinham uma média de idade (\pm DP) de 4.3 (\pm 3.5) anos e uma relação sexo masculino/feminino de 1.2/1, apresentando na sua maioria meio socio-económico-cultural correspondente às classes III e IV de Graffar²⁷.

Os resultados obtidos foram correlacionados com os de um grupo controlo, constituído por uma amostra, seleccionada aleatoriamente, de 128 crianças observadas em primeira consulta de Imunoalergologia, no mesmo período de tempo, com o diagnóstico de asma brônquica, emparelhadas por idade, sexo e meio socio-económico-cultural com a população hospitalizada ($p > 0.25$), referenciadas na sua totalidade pelos Serviços Médicos Sociais.

Os dados apresentados neste trabalho estão incluídos num estudo mais alargado analisando factores de risco para internamento hospitalar por exacerbação de asma brônquica na criança²⁸.

2. Estudo 2:

Estudo prospectivo com 3 anos de duração (1993/96), incluindo 287 crianças referenciadas em Consulta de Imunoalergologia, com o diagnóstico de asma brônquica. As crianças estudadas tinham idades compreendidas entre os 6 meses e os 6 anos, com uma idade média (\pm DP) de 3.7 (\pm 1.7) anos e uma relação sexo masculino/feminino de 1.5/1. As crianças mantiveram-se em observação com uma regularidade mínima semestral. Todas as crianças efectuaram terapêutica preventiva com anti-alérgicos orais e anti-inflamatórios tópicos inalados por um período inicial de 3 meses, com reavaliação posterior e manutenção da terapêutica nas crianças com persistência de sintomas respiratórios. Três anos após o início do estudo foi efectuada reavaliação clínica

das 287 crianças. Considerou-se como critério para definição de *assintomático* a ausência de sintomas nos últimos seis meses em crianças não submetidas a terapêutica preventiva.

II. Critério de diagnóstico

Considerou-se como critério para diagnóstico de *asma brônquica* a existência de, pelo menos, três episódios de dificuldade respiratória no último ano, com resposta à terapêutica broncodilatadora e intervalos livres de sintomas entre as agudizações (independentemente da existência de queixas relacionadas com esforço físico). Para cada caso clínico, outras causas relevantes de dificuldade respiratória foram excluídas após investigação diagnóstica apropriada, de acordo com o protocolo de actuação do Serviço.

III. Questionário

A todas as crianças foi aplicado um questionário normalizado, adaptado a partir dos questionários da Organização Mundial de Saúde, da *American Thoracic Society* e da Comunidade Europeia para detecção de patologia respiratória/alérgica em crianças. Este questionário foi efectuado por um médico treinado na sua aplicação, avaliando entre outros parâmetros:

- história da doença actual;
- meio socio-económico-cultural (classificação de Graffar)²⁷;
- antecedentes familiares de patologia alérgica (prevalência cumulativa), incluindo asma brônquica, rinite alérgica ou eczema atópico em pelo menos um familiar directo (pais, irmãos ou avós).

IV. Análise estatística

Foi utilizado o *teste exacto de Fisher* para avaliar as diferenças entre as duas populações, relativas às características estudadas (Estudo 1: crianças internadas e observadas em consulta; Estudo 2: crianças sintomáticas e assintomáticas aos 3 anos de reavaliação), numa tabela de contingência de duas entradas; considerou-se significativo um $p < 0.05$. A importância relativa dos factores de risco foi efectuada pela determinação dos *Odds Ratio*, com um intervalo de confiança a 95%. A análise estatística foi efectuada utilizando o SPSS versão 6.0.

RESULTADOS

1. Estudo 1 – Gravidade da asma brônquica infantil

As crianças internadas tinham história familiar de patologia alérgica (asma brônquica, rinite alérgica ou eczema atópico) em número significativamente mais elevado que as crianças observadas em consulta, respectivamente 95% e 84% ($p=0.008$; $OR=3.4$, $IC95\%=1.4-8.3$). A maioria apresentava história parental de doenças alérgicas, 62% e 48% ($p=0.03$; $OR=1.8$, $IC95\%=1.1-2.9$).

A existência de antecedentes familiares de asma (Quadro I) foi identificada como factor de gravidade da asma brônquica infantil, ocorrendo em 88% das crianças hospitalizadas e em 65% das crianças observadas em consulta, correspondendo a um risco relativo de 3.8 para internamento hospitalar ($p < 0.0001$; $OR=3.8$, $IC95\%=2.6-7.2$). Esta diferença era apenas significativa em relação à existência de antecedentes de asma em pelo menos um dos progenitores ($p=0.0004$; $OR=2.6$, $IC95\%=1.5-4.2$).

Quando analisámos o papel isolado da história familiar de asma parental, verificámos que a diferença se tornava mais significativa relativamente à história materna ($p < 0.0001$), perdendo significado os antecedentes de asma no pai ($p=0.26$). O risco

para internamento hospitalar na criança asmática associado a asma materna ($OR=2.8$, $IC95\%=1.5-5.2$) foi 2 vezes superior ao risco associado a asma paterna ($OR=1.4$, $IC95\%=0.8-2.5$).

A presença de história familiar de outras doenças alérgicas, tais como rinite alérgica ($p=0.52$) e eczema atópico ($p=0.68$), não foi identificada como factor de risco para internamento hospitalar na criança asmática.

2. Estudo 2 - Evolução clínica da asma brônquica infantil

A maioria da população estudada tinha antecedentes familiares de patologia alérgica (84%), em 74% dos casos asma brônquica, 46% rinite alérgica e 15% eczema atópico. Relativamente à presença de história familiar de asma, 44% das crianças tinham pelo menos um dos progenitores com asma, sendo superior a percentagem de mães asmáticas (26%) em relação aos pais asmáticos (20%).

Neste estudo prospectivo com três anos de duração, não encontramos relação entre a existência de antecedentes familiares de patologia alérgica e a persistência da sintomatologia respiratória ($p=0.49$). A existência de história familiar de asma ($p=0.41$), nomeadamente parental (Quadro II), bem como de outras doenças alérgicas, tais como rinite alérgica ($p=0.50$) e eczema atópico ($p=0.59$), não foram identificadas como factores de risco relacionados com a persistência da sintomatologia respiratória na criança.

DISCUSSÃO

A asma brônquica é uma entidade multifactorial dependendo da interacção entre factores genéticos e ambientais complexos. No nosso trabalho, a susceptibilidade genética, traduzida pela existência

de asma parental e/ou materna, influenciou a gravidade da doença, associando-se a maior risco de internamento hospitalar, perdendo-se o significado estatístico quando considerados apenas os antecedentes paternos. Não se relacionou, no entanto, com a evolução clínica, ou seja com a persistência da sintomatologia respiratória após os primeiros anos de vida.

O carácter familiar das doenças alérgicas, incluindo a asma brônquica, é conhecido de um modo empírico desde há longo tempo. Remontam ao início deste século os primeiros estudos sistemáticos efectuados por Cooke et al²⁹, que demonstraram a importância dos factores genéticos na expressão destas entidades. Desde então vários autores têm-se dedicado ao estudo deste tema, embora pouco se saiba sobre a localização genética subjacente a esta maior penetração familiar, bem como o peso relativo da transmissão genética materna e paterna.

O conhecimento do componente genético da asma tem-se baseado em estudos de prevalência familiar e de pares de gémeos. Os estudos efectuados em pares de gémeos têm demonstrado uma concordância superior na frequência da doença em gémeos monozigotos (60 a 19%) *versus* dizigotos (24 a 5%), sendo indicadores do carácter familiar da doença³⁰⁻³⁵. As diferenças encontradas na frequência desta patologia entre gémeos monozigotos, apelam para o determinismo do ambiente nestas entidades.

Estudos de prevalência de asma brônquica em familiares em primeiro grau de asmáticos previamente identificados, têm revelado uma concentração familiar de casos superior à esperada para a população em estudo³⁶⁻³⁸. No trabalho por nós apresentado, englobando 287 crianças asmáticas, constatámos que 84% e 74% das crianças tinham, respectivamente, antecedentes familiares de alergia e de asma.

Estudos epidemiológicos, englobando grandes grupos populacionais, têm confirmado a história familiar de patologia alérgica, particularmente asma²⁰⁻²⁶, como factor de risco para a ocorrência de asma brônquica infantil. Dold et al²⁰, estudando 6665

Os factores genéticos exercerão a sua influência no aparecimento e gravidade da asma na criança, sendo modulados por factores ambientais inerentes ao "estilo de vida" das populações que irão preponderar na expressão fenotípica da doença, incluindo poluentes do interior dos edifícios tais como tabagismo passivo e exposição alérgica aos ácaros do pó e faneras de animais domésticos.

famílias alemãs, concluíram que a existência de antecedentes familiares em pelo menos um dos progenitores de uma determinada patologia alérgica aumentava substancialmente o risco de ocorrência dessa mesma patologia nos filhos, encontrando um risco relativo de 2.6 para asma brônquica infantil na presença de asma parental. A existência de antecedentes familiares de rinite alérgica ou eczema atópico não aumentava o risco de aparecimento de asma na criança. Jenkins et al²³, estudando 7394 famílias australianas, encontraram um risco relativo de 3.1 para asma brônquica infantil na presença de asma nos pais ou irmãos. Matsuoka et al²⁵, em estudo japonês recente, englobando 15234 crianças em idade escolar encontraram um risco relativo de, respectivamente, 6.2 e 5.3 para asma brônquica infantil na presença de asma materna e paterna.

O *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS), em estudo multicêntrico alargado²⁴, englobando 30 centros europeus e 13963 questionários, confirmou a história de asma parental como importante factor de risco de asma brônquica infantil, encontrando um risco relativo de, respectivamente, 3.2 e 2.9 associado a existência de asma materna e paterna. O risco relativo para asma brônquica na criança aumentava para 7.0 se ambos os pais eram asmáticos.

Contrastando com os vários estudos que avaliam o peso dos factores genéticos no aparecimento de asma brônquica infantil, são raros os trabalhos que analisam o papel dos antecedentes familiares como factor de gravidade da doença^{33,39}, bem como factor de prognóstico relacionado com a persistência da sintomatologia respiratória⁴⁰⁻⁴².

Sarafino et al³³ estudaram 325 famílias com pares

de gêmeos monozigotos e dizigotos, residentes nos EUA, investigando o papel da hereditariedade não só na presença mas também na gravidade da asma brônquica infantil. Encontraram uma concordância superior na frequência da doença nos gêmeos monozigotos *versus* dizigotos, respectivamente 60% para 24%. Em relação à gravidade da doença, avaliada pela frequência e gravidade das exacerbações, constataram a existência de uma

LeSon et al³⁹ em estudo retrospectivo, efectuado na Califórnia (EUA), com um período de duração de 10 anos (1984-94), estudaram as crianças internadas por asma, entre os 5 e 12 anos de idade (total de 300 crianças), procurando factores de risco relacionados com a necessidade de ventilação mecânica. A existência de história parental de asma foi associada a um risco relativo de 3.4 para ventilação mecânica.

No nosso estudo, avaliando uma população de 128 crianças hospitalizadas por asma brônquica, emparelhadas por idade, sexo e estatuto socio-económico--cultural, com uma população de crianças observadas em ambulatório, a história familiar de asma foi identificada como factor de gravidade da asma brônquica infantil, associando-se a um risco relativo de 3.8 para internamento hospitalar. Pelo contrário, a existência de antecedentes familiares de outra patologia alérgica, tais como rinite alérgica ou eczema atópico, não foram identificadas como factor de risco para hospitalização na criança asmática.

Estudos epidemiológicos têm demonstrado a existência de um risco significativamente superior de ocorrência de patologia atópica em filhos de mães alérgicas, nomeadamente asmáticas, comparativamente a pais alérgicos⁴¹⁻⁴⁵. Bray, há cerca de 70 anos, referia ser o risco de asma mais elevado em crianças filhas de mães asmáticas *versus* pais asmáticos⁴⁶. Mais recentemente, vários estudos mostraram a existência de "hereditariedade materna" para a ocorrência de níveis séricos elevados de IgE total⁴⁷⁻⁵⁰, desenvolvimento de sensibilização alérgica⁵¹, e aparecimento de doenças alérgicas, nomeadamente asma^{42,44,45}. Dold et al²⁰, pelo contrário, em estudo efectuado em 6665 famílias

correlação significativa nos gêmeos monozigotos, mas não nos gêmeos dizigotos.

A maioria dos trabalhos que estudam factores de risco de internamento hospitalar por asma, reportam-se apenas a dados demográficos, tais como idade, sexo e raça. Escasseiam estudos, nomeadamente em idade pediátrica, que avaliem a importância de outros factores, tais como história familiar de asma.

alemãs, encontraram um risco relativo mais elevado associado a existência de pai asmático comparativamente a mãe asmática, para o aparecimento de sintomatologia na criança, respectivamente 4.4 e 1.5.

No nosso estudo caso-controlo, avaliando uma população de crianças internadas, constatámos que a história de asma materna se correlacionava de modo mais significativo com a gravidade da expressão clínica da doença na criança. A existência de asma materna foi identificada como factor de risco para gravidade da asma brônquica infantil, associando-se a um risco relativo de internamento hospitalar duas vezes superior ao risco associado à existência de asma paterna, respectivamente 2.8 e 1.4.

Várias hipóteses têm sido sugeridas para explicar este facto. Cookson et al⁵², demonstraram que a partilha de alelos dos progenitores se faz de um modo assimétrico, com partilha exclusiva de alelos maternos; num outro mecanismo genético sugerido, o gene paterno relacionado com atopia seria suprimido durante a espermatogénese⁵³. Outra hipótese possível, consistiria numa "modificação fenotípica" do feto ou do recém-nascido, através da placenta ou da amamentação, condicionada pelo contacto "íntimo" com a mãe⁵².

Nos últimos anos alguns estudos prospectivos têm analisado a evolução clínica da asma brônquica infantil, procurando identificar factores de prognóstico relacionados com a persistência dos sintomas respiratórios. Entre estes, alguns têm relacionado a evolução clínica da criança asmática com a existência de história familiar de asma^{41,42}.

Martinez et al⁴¹ em estudo prospectivo com 6 anos de duração, efectuado em Tucson (EUA),

englobando 826 recém-nascidos, identificaram a história de asma materna como factor de risco para a persistência da sintomatologia respiratória na criança. Sears et al⁴² em estudo prospectivo com 18 anos de duração, englobando 1037 recém-nascidos, efectuado em Otago (Nova Zelândia), identificaram a história de asma materna como o principal factor de risco para a persistência dos sintomas.

De igual modo, no nosso trabalho, efectuando um estudo prospectivo com 3 anos de duração e englobando 287 crianças asmáticas, concluímos que a existência de antecedentes familiares de asma brônquica, incluindo asma parental, e de outras doenças alérgicas tais como rinite e eczema não foram identificados como factores de prognóstico relacionados com a persistência da sintomatologia na asma brônquica infantil, salientando a influência preponderante dos factores ambientais na expressão fenotípica da doença.

A base genética da asma brônquica será multifactorial, traduzindo a intervenção de múltiplos genes, influenciando-se e relacionando-se com o ambiente, determinando assim a expressão da doença. A heterogeneidade genética que se aceita para esta patologia permite-nos considerar que na expressão de um mesmo fenótipo estarão subjacentes diferentes, talvez ilimitados, génotipos.

A identificação de factores de gravidade da asma brônquica infantil, associados a maior risco de internamento hospitalar, nomeadamente pela existência de história de asma materna, permitirá planear medidas de prevenção nestas crianças em maior risco, com orientação para consulta diferenciada⁵⁴ e instituição precoce de programas de educação médica, incluindo evicção do tabagismo e limitação da exposição a aeroalergenos, possibilitando uma redução dos custos directos e indirectos relacionados com esta patologia de prevalência crescente.

Correspondência:
Ângela Gaspar
Serviço de Imunoalergologia
Hospital de Dona Estefânia
Rua Jacinta Marto

Pelo contrário, Roorda et al⁴⁰, em estudo efectuado em Groningen (Holanda), avaliando a evolução clínica de 406 crianças asmáticas, concluíram que a existência de história familiar de doenças alérgicas, presente em 62% das crianças estudadas, não influenciava a persistência da sintomatologia respiratória até à idade adulta.

1169-045 Lisboa
Telefone: 21 3126653
Fax: 21 3126654

BIBLIOGRAFIA

1. GERGEN PJ, MULLALLY DI, EVANS R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980. *Pediatrics* 1988; 81: 1-7.
2. SHAW RA, CRANE J, O'DONNELL TV, PORTEOUS LE, COLEMAN ED. Increasing asthma prevalence in a rural New Zealand adolescent population: 1975-1989. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1319-1323.
3. TAYLOR WR, NEWACHECK PW. Impact of childhood asthma on Health. *Pediatrics* 1992; 90: 657-662.
4. NINAN TK, RUSSELL G. Respiratory symptoms and atopy in Aberdeen schoolchildren: evidence from two surveys 25 years apart. *BMJ* 1992; 304: 873-875.
5. PEAT JK, VAN DEN BERG RH, GREEN WF, MELLIS CM, LEEDER SR, WOOLCOCK AJ. Changing prevalence of asthma in Australian children. *BMJ* 1994; 308: 1591-1596.
6. GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION. NHLBI/WHO Workshop Report. 1993. National Institutes of Health, Publication Number 95-3659. 1995; 1-76.
7. WOOLCOCK AJ, PEAT JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 122-134.
8. SLY RM. Changing prevalence of allergic rhinitis and asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 82: 233-248.
9. EVANS R, MULLALLY DI, WILSON RW, GERGEN PJ, ROSENBERG HM, GRAUMAN JS, CHEVARLEY FM, FEINLEIB M. National trends in the morbidity and mortality of asthma in the US. Prevalence, hospitalization and death from asthma over two decades: 1965-1984. *Chest* 1987; 91: 65-74.
10. ANDERSON HR. Increase in hospital admission 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.

11. GERGEN PJ, WEISS KB. Changing patterns of asthma hospitalization among children: 1979 to 1987. *JAMA* 1990; 264: 1688-1692.
12. GERGEN PJ, WEISS KB. The increasing problem of asthma in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 823-824.
13. MITCHELL EA, BLAND JM, THOMPSON JMD. Risk factors for readmission to hospital for asthma in childhood. *Thorax* 1994; 49: 33-36.
14. ROSADO PINTO JE, DRUMMOND BORGES F, NUNES C, LOPES SANTOS J, CHIEIRA L, CORREIA M. Prevalence of rhinitis and asthma in Portuguese teenagers (ISAAC Study). *Eur Respir J* 1996; 9 (Suppl.23): 233s.
15. ISAAC STEERING COMMITTEE. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet*
21. JENKINS MA, HOPPER JL, FLANDER LB, CARLIN JB, GILES GG. The associations between childhood asthma and atopy, and parental asthma, hay fever and smoking. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1993; 7: 67-76.
22. RONA RJ, DURAN-TAULERIA E, CHINN S. Family size, atopic disorders in parents, asthma in children, and ethnicity. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 99: 454-460.
23. JENKINS MA, HOPPER JL, GILES GG. Regressive logistic modeling of familial aggregation for asthma in 7394 population-based nuclear families. *Genet Epidemiol* 1997; 14: 317-332.
24. GENES FOR ASTHMA? An analysis of the European Community Respiratory Health Survey. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 1773-1780.
25. MATSUOKA S, NAKAGAWA R, NAKAYAMA H, YAMASHITA K, KURODA Y. Prevalence of specific allergic diseases in school children as related to parental atopy. *Pediatr Int* 1999; 41: 46-51.
26. GRAY L, PEAT JK, BELOUSOVA E, XUAN W, WOOLCOCK AJ. Family patterns of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness: an epidemiological study. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 393-399.
27. GRAFFAR M. Une méthode de Classification Social d'échantillon de la population. *Courrier* 1956; 6: 455-459.
28. GASPAR A, MORAIS DE ALMEIDA M, PIRES G, PRATES S, CÂMARA R, GODINHO N, AR_DE C, ABREU NOGUEIRA J, ROSADO PINTO J. Factores de risco para internamento na criança asmática. *Rev Port Imunoalergol* 1999 (in press).
29. COOKE RA, VAN DER VEER A. Human sensitization. *J Immunol* 1916; 1: 201-305.
30. EDFORS-LUBS ML. Allergy in 7000 twin pairs. *Acta Allergol* 1971; 26: 249-285.
- 1998; 351: 1225-1232.
16. MORAIS DE ALMEIDA M, ROSADO PINTO J. Bronchial asthma in children: clinical and epidemiologic approach in different Portuguese speaking countries. *Pediatr Pulmonol (Suppl)* 1999; 18: 49-53.
17. TO T, DICK P, FELDMAN W, HERNANDEZ R. A Cohort study on childhood asthma admissions and readmissions. *Pediatrics* 1996; 98: 191-195.
18. STRACHAN DP, ANDERSON HR. Trends in hospital admission rates for asthma in children. *Br Med J* 1992; 304: 819-820.
19. SENTHILSELVAN A. Trends and rural - urban differences in asthma hospitalizations in Saskatchewan 1970-1989. *Can Respir J* 1994; 1: 229-234.
20. DOLD S, WJST M, VON MUTIUS E, REITMEIR P, STIEPEL E. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67: 1018-1022.
31. DUFFY DL, MARTIN NG, BATTISTUTTA D, HOPPER JL, MATHEWS JD. Genetics of asthma and hay fever in Australian twins. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 1351-1358.
32. NIEMINEN MM, KAPRIO J, KOSKENVUO M. A population-based study of bronchial asthma in adult twin pairs. *Chest* 1991; 100: 70-75.
33. SARAFINO EP, GOLDFEDDER J. Genetic factors in the presence, severity, and triggers of asthma. *Arch Dis Child* 1995; 73: 112-116.
34. LAITINEN T, RÄSÄNEN M, KAPRIO J, KOSKENVUO M, LAITINEN LA. Importance of genetic factors in adolescent asthma. A population-based twin-family study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 1073-1078.
35. SKADHAUGE LR, CHRISTENSEN K, KYVIK KO, SIGSGAARD T. Genetic and environmental influence on asthma: a population-based study of 11.688 Danish twin pairs. *Eur Respir J* 1999; 13: 8-14.
36. SIBBALD B, HORN ME, BRAIN EA, GREGG I. Genetic factors in childhood asthma. *Thorax* 1980; 35: 671-674.
37. LONGO G, STRINATI R, POLI F, FUMI F. Genetic factors in nonspecific bronchial hyperreactivity. An epidemiologic study. *Am J Dis Child* 1987; 141: 331-334.
38. HOPP RJ, BEWTRA AK, BIVEN R, NAIR NM, TOWNLEY RG. Bronchial reactivity pattern in nonasthmatic parents of asthmatics. *Ann Allergy* 1988; 61: 184-186.
39. LESON S, GERSHWIN ME. Risk factors for asthmatic patients requiring intubation. I. Observations in children. *J Asthma* 1995; 32: 285-294.
40. ROORDA RJ, GERRITSEN J, VAN AALDEREN WMC, KNOL K. Influence of a positive family history and associated allergic diseases on the natural course of asthma. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 627-634.

41. MARTINEZ FD, WRIGHT AL, TAUSSIG LM, HOLBERG CJ, HALONEN M, MORGAN WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133-138.
42. SEARS MR, HOLDAWAY MD, FLANNERY EM, HERBISON GP, SILVA PA. Parental and neonatal risk factors for atopy, airway hyper-responsiveness, and asthma. *Arch Dis Child* 1996; 75: 392-398.
43. RUIZ RG, KEMENY DM, PRICE JF. Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. *Clin Exp Allergy* 1992; 22: 762-766.
44. _BERG N. Familial occurrence of atopic disease: genetic versus environmental factors. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 829-834.
45. LITONJUA AA, CAREY VJ, BURGE HA, WEISS ST, GOLD DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 176-181.
51. KUEHR J, KARMAUS W, FORSTER J, FRISCHER T, HENDEL-KRAMER A, MOSELER M, STEPHAN V, URBANEK R, WEISS K. Sensitization to four common inhalant allergens within 302 nuclear families. *Clin Exp Allergy* 1993; 23: 600-605.
52. COOKSON WO, YOUNG RP, SANDFORD AJ, MOFFATT MF, SHIRAKAWA T, SHARP PA, FAUX JA, JULIER C, NAKUMUURA Y et al. Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. *Lancet* 1992; 340: 381-384.
53. HALL JG. Genomic imprinting. *Arch Dis Child* 1990; 65: 1013-1016.
54. FLETCHER HJ, IBRAHIM SA, SPEIGHT N. Survey of asthma deaths in the Northern region, 1970-85. *Arch Dis Child* 1990; 65: 163-167.
46. BRAY GW. The hereditary factor in hyperresponsiveness, anaphylaxis and allergy. *J Allergy* 1931; 2: 205-224.
47. MICHEL FB, BOUSQUET J, GREILLIER P, ROBINET-LEVY M, COULOMB Y. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 65: 422-430.
48. Magnusson CG. Cord serum IgE in relation to family history and as predictor of atopic disease in early infancy. *Allergy* 1988; 43: 241-251.
49. HALONEN M, STERN D, TAUSSIG LM, WRIGHT A, RAY CG, MARTINEZ FD. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illness and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 866-870.
50. JOHNSON CC, OWNBY DR, PETERSON EL. Parental history of atopic disease and concentration of cord blood IgE. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 624-629.

QUADRO I

História familiar de asma e risco para internamento hospitalar na criança asmática (Estudo 1)

História familiar	Internamento	Consulta	Odds ratio (IC 95%)	p
História familiar de asma	88%	65%	3.80 (2.6-7.2)	<0.0001
Asma parental	56%	33%	2.55 (1.5-4.2)	0.0004
Asma materna	33%	15%	2.80 (1.5-5.2)	<0.0001
Asma paterna	31%	23%	1.43 (0.8-2.5)	0.26
Asma em outros familiares directos	55%	48%	1.33 (0.8-2.2)	0.32

QUADRO II

História familiar de asma e evolução clínica da asma brônquica infantil (Estudo 2)

História familiar	Sintomáticos	Assintomáticos	p
História familiar de asma	67%	33%	0.41
Asma parental	66%	34%	0.68
Asma materna	70%	30%	0.41
Asma paterna	58%	42%	0.57
Asma em outros familiares directos	56%	44%	0.72