

## International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): o que nos ensinou?

DIRCEU SOLÉ

O conhecimento da prevalência da asma teve grande impulso, sobretudo na última década, com o desenvolvimento de dois estudos colaborativos internacionais: o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) para crianças e adolescentes e o *European Community Respiratory Health Survey* (ECRHS) para adultos. Eles foram idealizados em resposta à necessidade de ter-se dados confiáveis, obtidos por método reproduzível, e capazes de demonstrar de modo categórico a elevação na prevalência da asma e das doenças alérgicas, muito relatadas no início dos anos 1990.

O ISAAC foi idealizado para maximizar o valor dos estudos epidemiológicos em asma e doenças alérgicas, estabelecendo método padronizado capaz de facilitar a colaboração internacional. Este estudo teve como pontos específicos: a) descrever a prevalência e a gravidade da asma, rinite e eczema em crianças habitando diferentes centros e realizar comparações entre eles e entre países; b) obter medidas basais para assessorar futuras tendências na prevalência e gravidade dessas doenças; c) prover estrutura para estudos etiológicos posteriores em genética, tipo de vida, cuidados médicos e do ambiente capazes de afetar essas doenças<sup>(1)</sup>. O ISAAC nasceu de dois estudos colaborativos multinacionais sobre asma em crianças que possibilitaram a padronização dos seus instrumentos de pesquisa (questionário escrito [QE] e vídeo questionário [VQ], que foram validados por estudo piloto em vários países, confirmando a sua aplicabilidade e reprodutibilidade<sup>(1)</sup>. O QE, composto por três módulos (asma, rinite e eczema atópico) com até oito perguntas em cada, é de fácil compreensão, auto-aplicável e não-dependente da presença de um entrevistador (fator significativo de erro)<sup>(1)</sup>.

À semelhança de outros QEs utilizados em estudos epidemiológicos, o do ISAAC (módulo

asma) é composto por questões que se referem a sintomas relacionados à asma, à sua intensidade e ao diagnóstico médico de asma, a maioria delas atendo-se ao último ano para evitar erros de memória. O VQ refere-se apenas à asma, pois é constituído por cenas de pacientes com sintomas a ela relacionados<sup>(1)</sup>.

Ao se realizar um estudo epidemiológico, alguns critérios fundamentais devem ser observados para garantir a comparabilidade dos resultados obtidos pelos diferentes centros envolvidos. Além do seu desenho (cálculo amostral, faixa etária, seleção da amostra, entre outros) a definição dos “casos” é essencial. A maioria dos estudos que avaliam a asma se baseia na identificação dos “doentes” pelo relato de sintomas relacionados à asma, bem como de sua gravidade. No QE padrão do ISAAC, o quesito “teve asma alguma vez na vida” representa o diagnóstico médico de asma. Em localidades onde a asma é identificada por sinônimos, esta questão embora se apresente com especificidade elevada tem sensibilidade muito baixa. Vários fatores podem interferir na sua resposta: ter recebido o diagnóstico de asma, compreendê-lo, aceitá-lo e rememorar-lo. No QE padrão do ISAAC a questão que combina maiores índices de sensibilidade e especificidade é “teve sibilos (chiado no peito) nos últimos 12 meses?”. Ela tem sido relatada como “asma atual” ou “asma ativa” por alguns autores.

Após a tradução do QE padrão do ISAAC para o português (cultura brasileira) ele foi validado (por critério) e aplicado a adolescentes com asma, regularmente acompanhados em serviço especializado há mais de um ano. A análise das respostas destes pacientes mostrou que a quase totalidade referiu ter “sibilos (chiado no peito) nos últimos 12 meses” e apenas a metade “ter asma alguma vez na vida” confirmando o sub-diagnóstico se este quesito fosse empregado na seleção dos casos<sup>(2)</sup>.

O término da primeira fase do ISAAC e a divulgação dos seus resultados fez com que vários pesquisadores empregassem o protocolo de modo independente e alguns deles inseriram modificações no QE padrão. A mais importante foi a inclusão de um sinônimo de asma (bronquite) à questão sobre o diagnóstico médico. O QE modificado identificou frequências semelhantes de respostas afirmativas às questões “sibilos no último ano” e “ter asma ou bronquite alguma vez”. Entretanto, por ter sido o QE padrão alterado, a comparação desses resultados com os dos demais centros foi inviabilizada. Em estudo posterior acrescentamos a questão “teve bronquite alguma vez” ao QE padrão e verificamos ser a prevalência de “sibilos nos últimos 12 meses” idêntica à desta questão, o que reforça ser a inclusão de sinônimos de asma desnecessária em nosso meio.

Apesar dessas evidências, ainda persistia a dúvida sobre o poder da questão “sibilos no último ano” na identificação dos “casos”. Para tanto, verificamos a validade construtiva do QE padrão tendo-se a hiper-responsividade brônquica, determinada pela broncoprovocação com metacolina, como padrão de comparação. Verificamos que a questão foi acompanhada dos melhores índices de avaliação (Sensibilidade, Especificidade, Concordância, Valores preditivos Positivo e Negativo) na identificação dos “doentes”<sup>(3)</sup>.

A primeira fase do ISAAC, concluída em 1996, reuniu pela primeira vez no mundo casuística jamais avaliada. Participaram desta fase 119 centros de 45 países (Europa, Ásia, África, América do Norte, América do Sul e Oceania) com um total de 366.106 adolescentes (13 e 14 anos) entrevistados e 74 centros de 34 países com um total de 208.723 estudantes (6 e 7 anos) entrevistados. A análise preliminar desses dados mostrou resultados muito variados. A prevalência de “sibilos no último ano” variou entre 1,6% e 27,2% na faixa de 6 a 7 anos e entre 1,9% e 34,1% na de 13 a 14 anos, e a de asma diagnosticada por médico oscilou entre 1,3% e 30,8% (6 a 7 anos) e entre 1,8% e 30,2% para os adolescentes. Os valores mais baixos foram documentados na República da Geórgia e Estônia e os mais elevados na Austrália<sup>(4)</sup>.

No Brasil, participaram oficialmente da primeira fase do ISAAC sete centros (Recife, Salvador,

Uberlândia, Itabira, São Paulo-Sul, Curitiba e Porto Alegre) e foram avaliados 13.604 escolares (6 e 7 anos) e 20.554 adolescentes (13 e 14 anos)<sup>(5)</sup>. A prevalência média de asma diagnosticada por médico foi mais elevada entre os meninos de 6 e 7 anos (7,3% x 4,9%, respectivamente) e entre as adolescentes (9,8% x 10,2%, respectivamente) quando comparados aos do sexo oposto<sup>(5)</sup>. A prevalência de “sibilos nos últimos 12 meses” variou entre 16,1% (Itabira) e 27,2% entre os escolares (6 e 7 anos) com índices mais elevados em Recife e Porto Alegre<sup>(5)</sup>. Entre os adolescentes ela variou de 9,6% (Itabira) a 27,1% (Salvador) sendo também elevada em Recife (24,7%). As formas mais graves de asma foram predominantes entre os adolescentes<sup>(5)</sup>. Estes dados confirmaram ser a prevalência de asma diagnosticada por médico significativamente inferior à de “sibilos nos últimos 12 meses”, o que reforça a idéia de sub-diagnóstico se aquele critério for utilizado. Outro ponto importante diz respeito à gravidade da asma que não foi dependente da sua prevalência, uma vez que as formas mais graves de asma foram observadas em maior frequência em Itabira<sup>(5)</sup>. Em comparação a todos os centros participantes da fase I, o Brasil ficou localizado no oitavo lugar entre os com maiores índices<sup>(4)</sup>.

Os resultados obtidos com a fase I consolidaram o ISAAC como protocolo de grande valia no estudo epidemiológico da asma na criança e no adolescente. Isto possibilitou que outros pesquisadores não engajados oficialmente no projeto inicial utilizassem o mesmo método e o seu instrumento para obter dados em outras localidades, como ocorreu com o estudo de Boechat et al. publicado neste número do Jornal Brasileiro de Pneumologia<sup>(7)</sup>. Os dados observados pelos autores foram superiores aos obtidos ao final da fase I no Brasil, e mesmo quando comparados aos dados condensados de todos os outros centros que utilizaram o QE padrão (23.457 escolares e 40.111 adolescentes) revelou prevalência média de “sibilos nos últimos 12 meses” maior (27,7% x 25,7% para o estudo de Boechat et al.) entre os escolares e menor entre os adolescentes (21,4% x 19,9%, respectivamente).

Em conclusão o ISAAC foi um marco no estudo da asma em todo o mundo e permitiu verificar que no Brasil a prevalência de asma é elevada e atinge níveis de países desenvolvidos. O emprego do

diagnóstico médico de asma na identificação dos “casos” induz ao sub-diagnóstico e impede que se saiba qual é a real dimensão da asma em nosso país. Os resultados da fase III, recém terminada e ainda não divulgados, serão importantes para que possamos saber se à semelhança de outros países a prevalência da asma está aumentando ou não.

**DIRCEU SOLÉ**

Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo-Escola Paulista de Medicina

**REFERÊNCIAS**

1. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995; 8: 483-91.
2. Solé D, Vanna AT, Yamada E, Rizzo MC, Naspitz CK. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998; 8: 376-82.
3. Camelo-Nunes IC. Validação construtiva do questionário escrito do “internacional study of asthma and allergies in childhood” (ISAAC) e caracterização da asma em adolescentes. [Tese], Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 2002, 174p.
4. ISAAC Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Lancet* 1998; 351: 1225-32.
5. Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Freitas LS, Sologuren MJ et al - International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): Prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001; 11: 123-8.
6. Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Sole D - Asthma in Brazilian school-age children: a public health matter? *J Pediatr (Rio J)*. 2003; 79: 472-3.
7. Boechat JL, Rios JL, Sant’Anna CC, França AT. Prevalência e gravidade de sintomas relacionados à asma em escolares e adolescentes no município de Duque de Caxias, Rio de Janeiro. *J Bras Pneumol* 2005; 2: 111-7.