



ARTIGO DE REVISÃO

Intervenção precoce nas doenças alérgicas

Early intervention in allergic diseases

Ataulpa P. Reis

Resumo

Objetivo: A intervenção precoce é importante na estratégia global de se evitar ou tratar a doença alérgica. Discute-se o papel que representam a alimentação, as infecções, as exposições a alérgenos ambientais e à fumaça de cigarro no início da vida de uma criança, bem como os mecanismos prováveis de intervenção para se evitar ou minimizar alergias no futuro.

Método: Análise crítica e objetiva da literatura médica, obtida por pesquisa da MEDLINE, revendo as influências sobre as doenças alérgicas e os mecanismos de revertê-las.

Resultados: A história familiar atópica é um grande indicativo de doença alérgica na criança. Controlar a alimentação da mãe e da criança, evitar infecções virais prematuras, evitar exposição à fumaça do cigarro e sobretudo controlar o ambiente domiciliar leva ao controle do Th-2 no balanço Th-1/Th-2 do sistema imunológico. Por outro lado o estímulo do Th-1 por endotoxinas bacterianas ou imunoterapia específica pode diminuir a prevalência das doenças alérgicas pelo aumento das IgGs e diminuição das IgEs.

Conclusões: O curso natural da doença alérgica é o desequilíbrio do compartimento Th-2 do sistema imunológico Th-1/Th-2. É possível intervenções precoces para controlar a expansão clonal Th-2 com medidas de controle ambiental, controle alimentar, proteção contra infecções virais e evitar exposição a produtos químicos oriundos do tabagismo materno. É possível também intervir precocemente e expandir o compartimento Th-1, que contrabalança o Th-2, e diminuir a prevalência da alergia, estimulando-se com imunoterapia específica. A intervenção secundária e terciária com farmacoterapia é importante no controle da fase crônica desfavorável da doença alérgica e talvez possa até revertê-la.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(6):226-232
intervenção precoce, alergia, criança, asma.

Abstract

Objective: Early intervention is very important in the global strategy of to avoid treat allergic diseases. In discussion is the importance of foods, infections, environmental conditions and the exposition to tobacco smoke and allergens, early in infancy, as well as the possible mechanisms of intervention to avoid or minimize allergies in the future.

Methods: Critical and objective analysis of the medical literature using MEDLINE and to review some influences on the allergic diseases and the mechanisms to overcome them.

Results: History of atopy is considered a high possibility of allergy in the future. To control the feeding of mother and child, to avoid early viral infections, to control exposition to tobacco smoke and mainly to control the domestic environment is an efficient mechanism to manipulate the immune response towards to reduce Th-2 bias in the Th-1/Th-2 immune balance. On the other side, stimulation of the Th-1 with endotoxin or early specific immunotherapy could reduce the prevalence of allergic diseases with augmentation of IgG and less IgE.

Conclusions: The natural course of the allergic disease is the imbalance of the Th-1/Th-2 immune system towards the Th-2 compartment. It is possible to control the extension of the Th-2 by early intervention on the environment, foods, and viral infection and in the exposition to chemical products from maternal tobacco smoking. It is also possible early intervention toward the extension of the Th-1 compartment in order to overcome the prevalence of allergy by stimulation with specific immunotherapy. The secondary and tertiary interventions with pharmacotherapy is important in the control of the chronic stage of the allergic pathology and could even reduce it.

Rev. bras. alerg. imunopatol. 2003; 26(6):226-232
early intervention, allergy, children, asthma.

Prof. de Pós graduação convidado do Instituto de Ciências Biológicas da UFMG e da Santa Casa de Misericórdia de Belo Horizonte

Introdução

O aumento das doenças alérgicas no mundo e no Brasil não pode ser explicado apenas pelo fator genético¹. Um dos grandes motivos apontados tem sido a modificação do estilo de vida e o cada vez maior conforto dos lares; cada vez mais as pessoas passam mais tempo de suas vidas dentro dos lares e cada vez mais existem reservatórios ambientais para os ácaros, pêlos de animais domésticos, fungos e restos de baratas que aumentam a exposição e a sensibilização dos indivíduos a estes alérgenos²⁻⁴.

Outros fatores tais como alimentação materna e na primeira infância, endotoxinas bacterianas, exposição a produtos químicos oriundos do tabagismo materno intra-útero ou nos primeiros anos, infecções virais, têm sido apontadas⁵⁻⁸.

O “timing” desta sensibilização ocorre primeiramente entre um e dois anos de idade⁹, embora algumas sensibilizações possam ocorrer intra-útero a partir de seis meses de gestação e podem ter influência neste “timing”. Existe resposta imunoproliferativa a alérgenos com as células mononucleares do feto e também sensibilizações *in utero* a alérgenos inalatórios foram observadas, sugerindo que o comprometimento do sistema imunológico fetal com desvio de Th-2 para doença alérgica já ocorre a este nível¹⁰. Isso tem importância prática, pois a prevenção das atopias deve ser precoce, desde intervenções maternas, até nos primeiros anos de vida e posteriormente no desenvolvimento da criança.

Desenvolvimento do sistema imunológico e riscos para doenças alérgicas

Um “milieu” Th-2 placentário é importante para a sobrevivência da gestação a termo e está presente no útero. Algumas sensibilizações a antígenos alimentares e inalatórios podem ser observadas na vida intra-uterina já no segundo trimestre da gravidez. Recentemente se demonstrou a presença de pequenas quantidades de alérgenos na circulação materna, no líquido amniótico e células mononucleares sensibilizadas a β

lactoglobulina do leite de vaca, ovoalbumina do ovo e Der p 1 de ácaros ambientais na 22ª semana de gestação¹¹. Assim, ao nascimento, existe um padrão de resposta Th-2 e que é associado com citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-4, IL-5, IL-6, IL-9, IL-10 e IL-13, que por sua vez são indutoras da produção de IgE e eosinofilia tecidual, características da reação alérgica¹². Se a mãe for atópica este “milieu” é mais pronunciado do que na mãe não atópica, existindo mais IL-10 e IgE no líquido amniótico da mãe atópica. É provável que a alimentação da mãe possa ter influência no feto¹³, assim como está documentada a influência de consumo de cigarro na gestação e asma na criança⁷. Após o nascimento, a maturação do sistema imunológico é caracterizada por um desenvolvimento balanceado do Th-1/Th-2; a eficiência e a cinética deste processo é determinada hereditariamente, mas pode ser influenciada consideravelmente pelo meio ambiente em que a criança cresce¹⁴. O padrão Th-2 é característico ao nascimento e várias respostas imunológicas a alérgenos são já detectadas. Logo após, e durante os primeiros anos de vida, a resposta imunológica vai sendo modificada e a expressão de citocinas Th-1 aumenta, bem como a síntese de anticorpos da classe IgG, particularmente IgG1. Este desvio da resposta imunológica ocorre mais rapidamente para antígenos alimentares do que para os inalatórios, e muito mais prontamente em não atópicos do que em atópicos. Portanto, o padrão Th-1 contrabalança o Th-2, que é particularmente atópico e se caracteriza principalmente pelo aumento do IFN- γ (interferon gama).

O padrão Th-2 pode aumentar nos primeiros anos devido à exposição da criança ao meio ambiente, a alimentação, a infecção por vírus, a fumaça de cigarro, e a dominância deste padrão pode ser intensificada a cada reexposição ao mesmo antígeno, em um processo descrito como “locking” da resposta imunológica a um determinado padrão polarizado de resposta¹⁵.

Percebe-se a este nível, que a intervenção precoce sobre o sistema imunológico deve se dar nesta fase inicial do desenvolvimento, ou antes, na fase fetal e que o importante é estimular o padrão Th-1 que contrabalança favoravelmente ao Th-2, o que pode ser feito mediante estímulos específicos ou o controle de maiores estímulos ao Th-2.

Exposição ao ambiente doméstico

Embora seja discutível, a exposição materna a alérgenos do ambiente durante a gestação pode ter importância no desvio Th-2 ao nascimento e além¹⁰. No entanto, após o nascimento, é conhecida a associação entre alérgenos ambientais e asma¹⁶⁻¹⁷, bem como a relação quantitativa entre exposição e sensibilização¹⁸, embora também este assunto hoje mereça discussão, pois alguns trabalhos recentes demonstram o contrário, ou seja, grande exposição induzindo tolerância imunológica e falta de resposta antigênica a antígenos de gato¹⁹.

Foi demonstrado que a sensibilização a antígenos domiciliares após o nascimento e até os três anos de idade é da maior importância, medidas profiláticas têm que ser tomadas neste período para se evitar principalmente a consolidação da alergia respiratória²⁰.

Vários estudos prospectivos de prevenção primária de asma e alergias têm sido realizados. O estudo da Ilha de Wight produziu as primeiras indicações de que, mesmo uma modesta modificação no nível de alérgenos nas casas das crianças atópicas, pode produzir uma redução da prevalência na sensibilização e crises de asma durante os primeiros anos de vida²¹.

O estudo MAAS (Manchester Asthma and Allergy Study) prospectivo e randomizado, pré-natal e em paralelo, concluiu que, vivendo em ambiente com poucos alérgenos, se reduz o risco de sensibilização primária e desenvolvimento de asma e doenças atópicas nas crianças²².

Em trabalhos anteriores temos demonstrado que, mesmo na doença asmática alérgica instalada, é possível melhorar as provas respiratórias, os sintomas e o consumo de medicamentos somente com medidas de controle ambiental que reduzem os níveis de alérgenos no ambiente domiciliar²³⁻²⁵.

Outros estudos como o CHAPS (Childhood Asthma Prevention Study) em Southampton, Inglaterra e o PIAMA (Study on the Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy) na Holanda estão em andamento e se baseiam no estudo prospectivo de redução de alérgenos ambientais e menos doenças alérgicas.

Em relação à exposição ambiental a alérgenos de animais domésticos, tais como o cachorro e o

gato, alguns trabalhos demonstram a clara associação entre exposição e sensibilização com IgE específica e doença alérgica mais tarde na infância²⁶⁻²⁷, enquanto outros demonstram, ao contrário, aparente efeito protetor²⁸⁻²⁹. No momento é difícil explicar estes resultados diferentes entre os estudos, porém estudos prospectivos indicam que níveis baixos de alérgenos de gato são associados com risco de sensibilização e parece haver associação entre dose de exposição e resposta, pelo menos nos primeiros anos de vida²⁰. Já aqueles indivíduos expostos a alto nível de alérgeno de gato podem inicialmente desenvolver uma resposta IgE, mas depois vão desenvolver uma resposta Th-2 modificada em forma de tolerância e produção de IgG e IgG4 predominante e que levará a diminuição do risco de asma na infância³⁰⁻³¹.

Tabagismo materno durante a gestação e nos primeiros anos de vida da criança está correlacionado com aumento de asma diagnosticada por médico, devendo a intervenção precoce atingir a mãe já na gestação⁷.

Fatores infecciosos e doenças alérgicas

Os vírus parainfluenza e sincicial respiratório (VSR) em crianças até seis anos de idade estão relacionados com aumento de asma mais tarde, mas estes vírus não têm esta influência quando acometem crianças maiores de seis anos²².

Recentemente se documentou, paradoxalmente, que vírus comuns do resfriado, acometendo crianças de baixa idade, estão correlacionados com menor risco de asma a partir dos sete anos³³. Isto é bastante consistente com o fato, bem documentado, de que crianças que se desenvolvem dentro de grandes famílias ou em creches são menos propensas a apresentar asma mais tarde³⁴.

Endotoxinas bacterianas consistem numa família de moléculas polissacarídeas que são parte integrante da membrana externa de bactérias e têm sido apontadas como estimuladoras de Th-1, resposta que contrabalança os efeitos negativos da resposta Th-2. Levantamentos epidemiológicos têm demonstrado que crianças criadas em cidade, quando comparadas com crianças criadas em ambiente rural e expostas a contatos muito mais repetitivos a endotoxinas presentes em currais e outros locais com animais, têm maior prevalência de asma. Haveria então um efeito protetor da endo-

toxina, o que é consistente com a “hipótese higiênica” para explicar menor incidência de patologias alérgicas em crianças de meio rural. De fato o estilo de vida rural, principalmente em fazendas, expõe a criança a contatos com animais em estábulo ou em currais e ao uso de leite não pasteurizado que teriam bactérias e endotoxinas^{6,35-39}.

Intervenção com farmacoterapia

A intervenção precoce com farmacoterapia tem suporte no conceito de que, mesmo na doença já estabelecida, a intervenção secundária na asma evitaria o remodelamento que altera a estrutura tecidual da árvore brônquica e que é um componente irreversível de limitação do fluxo aéreo. Este remodelamento inclui lesão epitelial, hiperplasia e hipertrofia das glândulas mucosas, fibrose de submucosa, hipertrofia e hiperplasia de músculos lisos⁴⁰. De fato alguns estudos documentam menor efeito de corticóide inalado sobre a asma quando instituídos muitos anos após a sua instalação⁴¹⁻⁴².

Os recentes “Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma” do NHI (National Institutes of Health) e III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma de 2002⁴³⁻⁴⁴, preconizam que:

- A intervenção precoce com corticosteróide inalado pode controlar a asma e normalizar as funções pulmonares, levantando dúvida, no entanto, se pode alterar o curso natural da doença;
- Os antiinflamatórios cromoglicato e nedocromil são terapia alternativa, mas não preferida para a asma persistente leve e moderada e também usados para a prevenção antes de exercício ou inevitáveis exposições a alérgenos;
- Os beta 2 agonistas de ação prolongada, usados em associação com os corticóides inalados, são a terapia preferida para controle em longo prazo e prevenção dos sintomas de asma persistente moderada e grave, sendo também considerados poupadores de corticóide;
- Os antileucotrienos montelucaste (para uso em criança acima de dois anos) e zafirlucaste (para crianças acima de seis anos) são terapia alternativa, mas não preferida, para o trata-

mento de asma persistente leve ou moderada e podem ser usados em combinação com corticóide inalado na asma persistente moderada.

O estudo CAMP (Childhood Asthma Management Program)⁴⁵, iniciado em 1991 e com duração de seis anos, observando crianças asmáticas em uso de budesonida ou nedocromil e que ainda continua nos EEUU, concluiu que ambos melhoraram as funções pulmonares baseados em escores clínicos e uso da medicação de resgate, embora as provas funcionais respiratórias não tivessem melhorado⁴⁶.

O estudo multicêntrico PEAK (Prevention of Early Asthma in Kids) foi recentemente iniciado e pretende observar o efeito de corticóide inalado em crianças de dois a quatro anos e durante dois anos, e principalmente, concluir se esta terapia continuada em idade baixa pode prevenir asma persistente mais tarde.

Em Belo Horizonte, MG, está sendo desenvolvido um programa de longo prazo aplicado pela Prefeitura em postos de saúde e de acordo com a orientação do GINA (Global Initiative for Asthma) da WHO/NHLBI (Organização Mundial da Saúde e National Heart Lung and Blood Institute). Neste programa estão engajadas 6.140 crianças com asma persistente e se fornece corticóide inalado para uso constante e beta 2 agonista inalado de resgate, associados à orientação de controle ambiental. O resultado atual tem demonstrado a diminuição em 80% das internações hospitalares para tratamento de asma⁴⁷.

Até mesmo o uso prolongado de corticóide intranasal pode proteger contra exacerbações da asma⁴⁸, bem como reduz hiperreatividade brônquica e melhora os sintomas asmáticos⁴⁹⁻⁵⁰, evidenciando o conteúdo de que as intervenções nas vias aéreas superiores podem influenciar favoravelmente nas vias aéreas inferiores, de acordo com o postulado pelo ARIA Workshop Report (Allergic Rhinitis and Its Impact on Asthma)⁵¹.

O estudo ETAC (Early Treatment of the Atopic Child) usando o anti-histamínico cetirizina em crianças de um e dois anos de idade e com dermatite atópica por 18 meses, concluiu por menor incidência de asma neste período e por outros 18 meses seguintes, quando comparados com o placebo⁵², abrindo a perspectiva, aliás, já citada anteriormente⁵³, do uso preventivo de anti-histamínico em asma brônquica.

Intervenção com imunoterapia

A imunoterapia com alérgenos sensibilizantes pode reduzir sintomas de asma e rinite alérgicas, bem como o uso de medicamentos, quando comparados ao placebo (WHO-position paper-1998)⁵⁴. A imunoterapia precoce e antes dos três anos de idade leva a mudança do padrão imunológico de Th-2 para Th-1, podendo aí mudar o curso natural da doença alérgica, o que nenhuma das outras intervenções é capaz de fazer⁵⁵. O estudo multicêntrico europeu denominado PAT (Preventive Allergy Treatment-Study) demonstrou que imunoterapia por dois anos em crianças com rinoconjuntivite alérgica pode reduzir o desenvolvimento de asma⁵⁶. Além disto, um tratamento durante três anos com imunoterapia específica em crianças asmáticas monossensibilizadas mostrou melhora acentuada dos sintomas e uso de medicamentos, bem como nenhuma nova sensibilização foi demonstrada⁵⁷. A suspensão da imunoterapia não alterou a evolução favorável de diminuição dos sintomas e uso de medicação nos anos seguintes, demonstrando o efeito duradouro da imunoterapia⁵⁸. Ao contrário do WHO-position paper-1998⁵⁴, o ARIA-2001⁵² conclui na secção sobre imunoterapia que “altas doses” de alérgenos específicos podem ser indicadas como imunoterapia nasal ou sub-lingual, abrindo uma perspectiva para este tipo de tratamento em crianças.

Conclusões

A maioria das doenças alérgicas aparece cedo na vida, antes dos cinco anos de idade. Identificar as crianças propensas a estas doenças e desenvolver mecanismos de se evitar este caminho natural é um dos desafios científicos atuais, e tem grande implicação na prevenção e no tratamento em longo prazo. A história familiar atópica parece ser uma das predisposições mais fortes e, embora não possamos mudar a estrutura genética podemos prever e até alterar o caminho natural. Evitar a exposição materna a alguns alérgenos sabidamente sensibilizantes pode ser um caminho de prevenção, como é também o caso de se evitar a exposição a produtos químicos do cigarro em uso pela mãe. A exposição precoce e permanente a alérgenos ambientais, como é o caso de exposição aos ácaros domiciliares, é sabidamente um risco

para desenvolver sibilância mais tarde, e podemos fazer controle ambiental da exposição e diminuir ou evitar tal risco; evitar que a criança atópica se alimente de leite de vaca, e deixá-la amamentar ao seio materno o maior tempo possível, diminui o risco de desenvolver doença atópica². Em contraste, a exposição precoce a antígenos bacterianos cedo na infância, capazes de estimular o padrão imunológico Th-1, pode reverter uma tendência à atopia, sabendo-se também que a imunoterapia precoce pode até alterar o curso natural das alergias, revertendo o desenvolvimento de Th-2 para Th-1 do sistema imunológico.

Definir estratégias de intervenção precoce é política importante de se evitar doenças crônicas, com grande melhora do custo/benefício pessoal e de uso de recursos públicos no tratamento de algumas patologias onde se destacam as intervenções precoces na asma.

Referências bibliográficas

1. Von Mutius E. The rising trends in asthma and allergic disease. *Clin Exp Allergy*, 1998;28:45-4.
2. Peat JK, Li J. Reversing the trend: reducing the prevalence of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;103:1-10.
3. Custovic A, Green R, Taggart SCO, Woodcock A. House dust mite and cat allergen in different indoor environments. *Clin Exp Allergy*, 1994;24:1.164-68.
4. Custovic A, Green R, Taggart SCO, Smith A, Pickering CAC, Chapman MD, *et al*. Domestic allergens in public places II: dog (can f 1) and cockroach (Bla g 2) allergens in dust and mite, cat, dog and cockroach allergens in air in public buildings. *Clin Exp Allergy*, 1996;26:1246-1252.
5. Laan MP, Baerth MR, Biji AM, Vredendaall AE, Waard-van Spek FB, Oranje AP. Markers for early sensitization and inflammation in relation to clinical manifestations of atopic disease up to 2 years of age in 133 high-risk children. *Clin Exp Allergy*, 2000;30:944-953.
6. Liu AH. Endotoxin exposure in Allergy and Asthma: Reconciling a Paradox. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109:379-392.
7. Gilliland FD, Li YF, Peters JM. Effects of maternal smoking during pregnancy and environmental tobacco exposure on asthma and wheezing in children. *Am J Respir Crit Care Med*, 2001;163:429-436.

8. Gern JE. Viral and bacterial infections in the development and progression of asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:S497-502.
9. Reis AP. Imunoterapia precoce. Considerações e ponto de vista. *Rev. bras. alerg. imunopatol.*, 1997;20:223-227.
10. Hallam C, Custovic A, Simpson B, Houghton N, Woodcock A. House dust mite allergen in feather and synthetic pillows. *Allergy*, 1999;54:407-408.
11. Warner JA, Jones CA, Jones AC, Warner JO. Prenatal origins of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*, 2000;105:S493-496.
12. Lemanske RF. Issues in understanding pediatric asthma: epidemiology and genetic. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109:S521-525.
13. Ram FS, Ducharme FM, Scarlett J. Cow's milk protein avoidance and development of childhood wheeze in children with a family history of atopy. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002;3:CD003795.
14. Bjorkstén B. The intrauterine and postnatal environments. *J Allergy Clin Immunol*, 1999;104:1119-1127.
15. Mosman TR, Moore KW. The role of IL-10 in cross regulation of Th-1 and Th-2 responses. *Immunol Today*, 1991;12:49-53.
16. Sporik RB, Chapman MD, Platts-Mills TAE. House dust mite exposure as a cause of asthma (Editorial). *Clin Exp Allergy*, 1992;22:897-906.
17. Platts-Mills TAE, Thomas WR, Aarberse RC, Vervloet D, Chapman MD. Dust mites allergens and asthma: Report of a 2nd International Workshop. *J Allergy Clin Immunol*, 1992;89:1046-1060.
18. Platts-Mills TAE, Sporik RB, Chapman MD, Heymann PW. The role of indoors allergens in asthma. *Allergy*, 1995;50:5-12.
19. Custovic A, Murray CS. The effect of allergen exposure in early childhood on the development of atopy. *Curr Allergy Asthma Rev*, 2002;5:417-423.
20. Whan U, Lau S, Bergmann R, Kuling M, Foster J, Bergman K, *et al.* Indoor allergen exposure is a risk factor for the sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol*, 1997;99:763-769.
21. Custovic A, Smith A, Woodcock A. Indoor allergens are the major cause of asthma. *Eur Respir Rev*, 1998;8:155-158.
22. Peat JK, Tovey E, Mellis CM, Woolcock A. House-dust mite allergens: an important cause of childhood asthma. *Aust NZ J Med*, 1994;24:473-475.
23. Reis AP, Matos KTF, Lima JLO. A clinical study on the effectiveness of a protein-denaturing agent in treating house dust mite allergy. *Progr Allergy Clin Immunol*, 1994;3:430.
24. Reis AP. Clinical efficacy in treating house dust mite allergy with encasing control and tannic acid. *J Allergy Clin Immunol*, 1995;95:188.
25. Reis AP. Controle ambiental nas doenças alérgicas – prós e contras. *Rev. bras. alerg. imunopatol.*, 1998;21:112-121.
26. Vanto T, Koinkko A. Dog hypersensitivity in asthmatic children. *Acta Paediatr Scand*, 1983;72:571-575.
27. Warner JA, Little SA, Pollock I, Longbottom JL, Warner JO. The influence of exposure to house dust mite, cat, pollen and allergens in the homes on primary sensitization in asthma. *Pediatr Allergy Immunol*, 1991;1:79-86.
28. Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Ericksson B, Bjorksten B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy*, 1999;29:611-617.
29. Burr ML, Merret TG, Dunston FDJ, Maguire MJ. The development of allergy in high-risk children. *Clin Exp Allergy*, 1997;27:1247-1253.
30. Platts-Mills TAE, Vaughan J, Squilace S, Woodfolk J, Sporik R. Decreased risk of sensitization and asthma in children with high exposure to cat allergen is associated with a modified Th-2 response. *Lancet*, 2001;357:752-756.
31. Custovic A, Hallam CL, Simpson BM, Craven M, Simpson A, Woodcock A. Decreased prevalence of sensitization to cats with high exposure to cat allergen. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:537-539.
32. Stein RT, Sherrill D. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*, 1999;354:541-548.
33. Illi S, von Mutius E, Lau S. Early childhood infections diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ*, 2001;322:390-395.
34. Ball TM, Castro-Rodrigues JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings day-care attendance and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med*, 2000;343:538-543.
35. Gereda JE, Leung DYM, Thatayatikim A. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infants at high risk of asthma. *Lancet*, 2000;355:1680-1683.
36. Gereda JE, Leung DYM, Liu AH. House-dust endotoxin is higher in rural homes in developing countries and farm homes, where asthma is less prevalent. *JAMA*, 2000;284:1652-1653.

37. Riedler J, Braun-Fahrlander C, Eder W. Exposure to farming in early life and development of asthma and allergy: a cross sectional survey. *Lancet*, 2001;358:1129-1133.
38. Von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;109:S525-532.
39. Rullo VEV, Rizzo MC, Karla-Arruda L, Solé D, Naspitz CK. Daycare centers and schools as sources of exposure to mites, cockroach and endotoxins in the city of São Paulo, Brazil. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110:582-588.
40. Jeffrey P. Inflammation and remodeling in the adult and child with asthma. *Pediatr pulmonol Suppl*, 2001;21:3-16.
41. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthma children. *Respir Med*, 1994;88:373-381.
42. Haahtela T, Jarvinen M, Kava T. Effects of reducing or discontinuing inhaled budesonide in patients with mild asthma. *N Engl J Med*, 1994;331(11):700-705.
43. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma-Update Selected Topics 2202. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;110:S142-219.
44. III Consenso Brasileiro no Manejo da Asma 2002. *J Pneumol*, 2002;28:S1-28.
45. The Childhood Asthma Management Program Research Group. Long term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *N Engl J Med*, 2000;343:1054-1063.
46. Spahn JD, Szeffler SJ. Childhood asthma: new insights into management. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109:3-13.
47. Jardim JR. Asthma in Latin America. 2002; Symposium AAAAI-New York.
48. Adams RJ, Fuhlbrigge AL, Finkelstein JA, Weiss ST. Intranasal steroids and the risk of emergency department visits for asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109:636-642.
49. Corren J, Adinoff AD, Irvin CG. Changes in bronchial responsiveness following nasal provocation with allergen. *J Allergy Clin Immunol*, 1992;89:611-618.
50. Watson WTA, Becker AB, Simons FE. Treatment of allergic rhinitis with intranasal corticosteroids in patients with mild asthma: effect on lower airway responsiveness. *J Allergy Clin Immunol*, 1993;91:97-101.
51. Bousquet J, ARIA Workshop Group. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:S1-333.
52. Warner JO and ETAC Group-A double-blinded, randomized, placebo-controlled trial for cetirizine in preventing the onset of asthma in children with atopic dermatitis: 18 month's treatment and 18 month's posttreatment follow-up. *J Allergy Clin Immunol*, 2001;108:929-937.
53. Reis AP. Astemizole, terfenadine and ketotifen in exercise induced asthma. *Allergol et Immunopathol*, 1987;15:212.
54. Bousquet J, Lockey R, Malling HJ and the WHO panel members. Allergen Immunotherapy Therapeutic vaccines for allergic diseases-A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol*, 1998;102:558-562.
55. Reis AP. Imunoterapia em Pediatria - Indicar ou não indicar e quando. *Pediatria (São Paulo)*, 1998; 20(2):106-111.
56. Moller C, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Host A, Jacobsen L, *et al.* Pollen immunotherapy reduces the development of asthma in children with rhinoconjunctivitis (The PAT-Study). *J Allergy Clin Immunol*, 2002;109:251-256.
57. Pifferi M, Baldini G, Marrazzini G, Baldini M, Ragazzo V, Pietrobelli A, *et al.* Benefits of immunotherapy with a standardized Dermatophagoides pteronyssinus extract in asthmatic children: a three-year prospective study. *Allergy*, 2002;57:785-790.
58. Durham SR, Walker SM, Varga EM, Jacobson MR, O'Brien F, Noble W, *et al.* Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med*, 1999; 341:468-475.

Endereço para correspondência

Ataulpa P. Reis
 Av. Bandeirantes, 1764
 30315-000 - Belo Horizonte - MG
 Tel.: 0XX-31-3221.9900
 Fax: 0XX-31-3221.8476
 E-mail: alergia@alergiabr.com.br