
PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DO RIO GRANDE DO SUL
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA E SAÚDE DA
CRIANÇA
MESTRADO EM PEDIATRIA

**A RELAÇÃO DE FATORES DE RISCO AMBIENTAIS E
FAMILIARES COM SIBILÂNCIA EM ESCOLARES DA CIDADE
DE URUGUAIANA, RS.**

Marilyn Urrutia Pereira

Dissertação de Mestrado apresentada à
Faculdade de Medicina da PUCRS para
obtenção do título de Mestre em
Medicina, área de concentração em
Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein

Janeiro de 2005
Porto Alegre

Dedicatória:

Às minhas amadas filhas Roberta e Giovana pela paciência e o apoio recebidos para a conclusão dessa pesquisa.

Agradecimento Especial:

Ao Professor Renato Stein, exemplo de pesquisador e orientador, com quem aprendi a conhecer e a amar o maravilhoso mundo da ciência.

AGRADECIMENTOS

Ao Serviço de Pneumologia Pediátrica da PUC, onde aprendi a trabalhar em equipe e ter o privilégio de conhecer os Professores Paulo Márcio Pitrez e Marcus Herbert Jones, dos que recebi permanentes estímulos durante toda essa caminhada.

À Professora Silvia Bozzetti Moreira, minha irmã do coração, companhia de todos os momentos: comemorações ou dificuldades.

Ao Professor Mario Hamilton Villela pelo incentivo para iniciar o mestrado.

À Ana Cristina Dias pelo importante apoio no andamento da pesquisa e disponibilidade no processamento do banco de dados.

Ao grupo do Laboratório BIOSUL: Gilson Aguiar Porciúncula, Ison Dias da Silveira e, principalmente, à Rosa Helena Siqueira, pela importante colaboração nesta pesquisa.

À estagiária Daniele Cristóvão Escouto pelo seu trabalho cuidadoso e competente.

À Rosária Prenna Geremia, pela sua amizade e carinho com que sempre me tratou sendo auxílio fundamental na pesquisa e correção bibliográfica dessa dissertação.

Ao Dr. Juan Carlos Ivancevic, médico especialista em Alergia e Imunologia, (BsAs.Arg) pelo valioso e constante apoio virtual na procura de artigos necessários para a realização de referencial teórico deste trabalho.

À Marcia Moraes Carrazoni, Carla Alves de Almeida, Darlen Moraes Fontes, peças-chaves no levantamento dos dados dessa pesquisa.

Ao Prefeito do município de Uruguaiana, Luiz Carlos Repiso Riela, pelo apoio para a realização desta pesquisa e colaboração na confecção dos questionários.

Ao Secretário de Saúde do município de Uruguaiana, Dr. Alfeu de Freitas, e ao Secretário de Educação, Prof. José Américo Repiso e Silva pelo apoio recebido.

À Vereadora Jussara Osório de Almeida, que sempre acreditou e apoiou nossa pesquisa.

Aos diretores das Escolas que participaram da pesquisa pela colaboração e apoio na conscientização dos pais e alunos.

A meus colegas de mestrado com os quais compartilhei um pouco da minha vida: alegrias, dúvidas e incertezas, além de inesquecíveis momentos de bonita amizade.

A CAPES, pela bolsa de auxílio a pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURA	viii
LISTA DE TABELAS	ix
LISTA DE ABREVIATURAS	xi
RESUMO	xii
SUMMARY	xiv

PARTE I

1 INTRODUÇÃO	2
2 REFERENCIAL TEÓRICO	8
2.1 ESTUDO ISAAC	8
2.1.1 Isaac na América Latina.....	11
2.2 FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA NA INFÂNCIA.....	12
2.3 TEORIA DA HIGIENE.....	18
2.3.1 Parasitoses e Asma	20
2.3.2 Estudos na África (Gâmbia, Gabão, Etiópia, Quênia)	22
2.3.3 Estudos na América Latina.....	28
2.3.3.1 Estudos na Venezuela	28

2.3.3.2 Estudos no Equador	29
2.3.3.3 Estudo na China	31
2.3.3.4 Estudos no Brasil.....	32
2.3.4 Possíveis mecanismos de ação dos parasitas.....	35
2.3.5 O porquê dos resultados controversos em estudos de Parasitose e Asma	39
3 JUSTIFICATIVA.....	41
4 OBJETIVOS.....	43
4.1 Objetivo Geral	43
4.2 Objetivos Específicos	43
5 HIPOTHESES	45
5.1 Hipótese Geral	45
5.2 Hipóteses referentes aos objetivos específicos	45
6 MÉTODO	47
6.1 Delineamento	47
6.2 Amostra	47
6.3 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de Dados.....	49
6.3.1 Questionário ISAAC	49
6.3.2 Exames parasitológicos de fezes.....	50
6.3.2.1 Protocolo para Exame Parasitológico de Fezes	51
6.3.2.2 Método de Ritchie	52

6.3.2.3 Método de Baermann.....	54
6.3.2.4 Kato-Katz (Quantitativo para ovos de helmintos)	55
6.4 Testes cutâneos	57
6.4.1 Protocolo para realização dos testes cutâneos	58
7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS.....	61
7.1 Cálculo de poder do estudo para detectar possíveis diferenças	61
8 PROCEDIMENTOS DE ÉTICA.....	62
9 REFERÊNCIAS	63

PARTE II

10 ARTIGO	77
10.1 INTRODUÇÃO.....	83
10.2 MÉTODO	88
10.3 CÁLCULO AMOSTRAL.....	93
10.4 RESULTADOS.....	94
10.5 DISCUSSÃO.....	110
10.6 REFERÊNCIAS	118
ANEXOS	124

LISTA DE FIGURA

Figura 1 – Mapa do Brasil.....	48
Figura 2 - Desenho e população do estudo	95

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1** – Análise descritiva: características da população estudada 96
- Tabela 2** – Descrição das variáveis ambientais da população de crianças em estudo ... 97
- Tabela 3** – Sintomas de asma, sibilância ou alergias na população estudada 100
- Tabela 4** – Análise Bivariada: Frequência e *Odds Ratio* (OR) com IC 95% (Intervalo de Confiança de 95%) para fatores de risco pessoais ou familiares em relação à sibilância nos últimos 12 meses ou asma alguma vez na vida 102
- Tabela 5** – Análise Bivariada: Frequência e *Odds Ratio* (OR) com IC 95% (Intervalo de Confiança de 95%) para fatores de risco ambientais em relação à sibilância nos últimos 12 meses ou asma alguma vez na vida. Fatores podem estar presente à época da entrevista (atual) ou no primeiro ano de vida 104
- Tabela 6** – Análise Multivariada: *Odds ratio* (OR) e intervalos de IC 95% (IC 95%) para sibilância ativa (sintomas nos últimos 12 meses) das crianças estudadas, em relação a fatores de risco clássicos ou com associação significativa na análise bivariada (Regressão logística multivariada). No total de sujeitos incluídos nesta análise/N total = 1882/1982 106
-

Tabela 7 – Testes Cutâneos (N total= 411). Foi considerado teste positivo quando a soma dos diâmetros menores e maiores dividido por dois (menos o controle negativo) foi maior ou igual a 3 mm..... 107

Tabela 8 – Exames Parasitológicos de Fezes positivos para *Amebas*, *Giardia* e helmintos em qualquer uma das técnicas de diagnóstico utilizada (Kato-Katz, Ritchie, Baermann, em amostra de 411 crianças)..... 109

LISTA DE ABREVIATURAS

A lumbricoides	<i>Ascaris lumbricoides</i>
AIB	Broncoespasmo induzido pelo exercício
EPF	Exame Parasitológico de Fezes
IFN- γ	Interferon- γ
Ig	Imunoglobulina
IL	Interleucina
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood (Estudo Internacional sobre Asma e Alergia em Crianças)
OMS	Organização Mundial da Saúde
S mansoni	<i>Schistosoma mansoni</i>
Th	T-helper
VRS	Vírus Sincicial Respiratório

RESUMO

- **Objetivo:** determinar os fatores de risco associados à sibilância em crianças escolares de Uruguaiana, RS.

 - **Método:** Estudo transversal, realizado em escolares de terceira e quarta séries do ensino básico fundamental, moradores da zona urbana de uma cidade do interior do RS, Brasil, com baixa renda. Uma amostra representativa desta população, de crianças foi selecionada aleatoriamente e seus pais ou familiares responderam um questionário aplicado por entrevistadores, com perguntas sobre asma, sibilância e fatores de risco pessoais, familiares e ambientais (baseado no questionário ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Um sub-grupo de crianças, também escolhido aleatoriamente, coletou amostras de fezes para realização de diagnóstico parasitológico (3 amostras de fezes/criança com os métodos de Ritchie, Kato-Katz e Baermann) e realizou testes cutâneos para alérgenos ambientais comuns (6 alérgenos, com testes ALK, Espanha).

 - **Resultados:** As crianças amostradas (n=1982), com idade média de 10,1 anos, apresentaram prevalência de sibilância ativa (nos últimos 12 meses) de 25,7% e de 12,6% para asma alguma vez na vida. Quase 90% da população vivia em área pobre da cidade, com baixo nível de escolaridade materna (75,7% com no máximo primário completo), sendo um terço da população exposta à mãe fumante. Contato com animais foi freqüente no primeiro ano de vida das crianças, ou à época das entrevistas. Os fatores significativamente associados à sibilância ativa na análise bivariada foram: história materna de asma (OR= 3,3 95%IC 2,4 - 4,7), eczema diagnosticado antes dos dois anos de idade (OR= 2,5 95% IC 1,4 - 4,7), prematuridade (OR= 1,7 95% IC 1,2 - 2,3), mãe fumante na gravidez (OR= 1,5 95% IC 1,2 - 1,9), mãe fumante atualmente (OR= 1,4 95% 1,1 - 1,7), casa com umidade (OR= 2,0 95% IC 1,6 - 2,4), história de verminose (OR= 1,7 95% IC 1,4 - 2,0) e ter gato atualmente (OR= 1,2 95% 1,0 - 1,5). Viver em zona pobre (OR= 0,7 95% IC 0,5 - 0,9) estava associado negativamente com sibilância ativa, assim como haver tido contato com cachorro no primeiro ano de vida (OR= 0,8
-

95% IC 0,7 - 1,0). Na análise multivariada, história materna de asma, eczema antes dos 2 anos de idade, prematuridade, história de verminose, casa com mofo ou umidade, mãe fumante e contato atual com gato mantiveram-se associadas significante e independentemente associadas à sibilância ativa. Viver em área pobre da cidade manteve-se associado independente e negativamente à sibilância (OR= 0,6 95% IC 0,5 - 0,9).

Na subamostra testada (n= 411), 11,7% das crianças apresentou ao menos um teste cutâneo positivo e 49,6% ao menos uma prova diagnóstica positiva para parasitas intestinais. Um total de 33,3% das crianças apresentaram testes positivos para helmintos ou giárdia.

- **Conclusões:** História familiar de asma, eczema nos primeiros anos de vida, prematuridade, história de verminose, ter mãe fumante, casa com mofo ou umidade, ou contato com gato foram fatores de risco associados com sibilância à idade média de 10 anos nos escolares de Uruguaiana, RS. O fato de viver em área mais pobre da cidade conferiu proteção ao desenvolvimento de sibilância aos 10 anos. Estes achados e mais o fato de que um percentual muito reduzido de crianças apresenta testes cutâneos alérgicos positivos sugere que sibilância nesta população está relacionada a uma gama de fatores de risco. A prevalência de atopia é muito baixa na população testada, e embora não tenha sido possível comprovar a hipótese de que atopia não estivesse associada significativamente à sibilância, podemos sugerir que asma nessa população de baixo nível sócio-econômico esteja relacionada a vários estímulos ambientais (alguns diferentes dos encontrados em países mais desenvolvidos) além de uma história de predisposição familiar para asma. Fatores que possam proteger o desenvolvimento de sibilância ou asma, ou ainda atopia deverão ser estudados mais detalhadamente no futuro. Moradia em zona pobre conferiu proteção para sibilância aos 10 anos indicando que em próximos estudos deveríamos coletar informações mais detalhadas com relação a estes fatores.

UNITERMOS

ISAAC; ASMA ; ATOPIA; CRIANÇAS; FATORES DE RISCO.

SUMMARY

- **Objective:** To determine risk factors associated with wheezing in children studying in the school of the city of Uruguaiana, RS.
 - **Methods:** This is a cross-sectional study with children from the third and fourth school years from public schools, living in the urban area of a small city of poor income of Rio Grande do Sul, Brazil. A representative sample of this population of children was randomly sampled and parents or family representatives answered to a questionnaire applied by interviewers, with questions on asthma, wheezing, personal, or environmental family risk factors (based on the ISAAC questionnaire – International Study of Asthma and Allergies in Childhood). A random sub sample of children had stool samples collected for parasitological diagnosis (3 samples of stools per child with the methods of Ritchie, Kato-Katz and Baermann) and was also tested with skin prick tests for common environmental allergens (6 allergens, with tests from ALK, Spain).
 - **Results:** The sampled children (n=1982) with a mean age of 10.1 years had a prevalence of active wheeze (in the past 12 months) of 25,7% and of 12,6% for asthma ever in life. Almost 90% of the population lived in a poor area of the city, with low maternal level of education (75,7% had less than 8 years of formal education) and a third of the subjects exposed to maternal smoking. Contact with animals was frequent in the first year of life or at the time of the interviews. Factors that were significantly associated with active wheeze in the bivariate analysis were: maternal history of asthma (OR=3.3 95%CI 2.4 - 4.7), eczema diagnosed before age 2 years (OR= 2.5 95%CI 1.4 - 4.7), prematurity (OR=1.7 95%CI 1.2 - 2.3), maternal smoking during pregnancy (OR=1.5 95%CI 1.2 - 1.9), maternal smoking at age 10.1 (OR= 1.4 95% CI 1.1 - 1.7), humid housing (OR=2.0 95% CI 1.6 - 2.4), history of parasites (OR= 1.7 95%CI 1.4-2.0), contact with cats (OR=1.2 95%CI 1.0 - 1.5). To live in a poor are of town (OR=0.7 95%CI 0.5 - 0.9) was inversely associated with active wheeze, as well as having had contact with dog in the first year of life (OR=0.8 95%CI 0.7 - 1.0). In the multivariate
-

analysis family history of asthma, eczema before age 2 years, being born premature, history of parasite infections, house with molds or humidity, maternal smoking and contact with cats at the age of the survey were independent and significantly associated with active wheeze. Living in a poor area of town was also independently and inversely associated with active wheezing (OR=0.6 95%CI 0.5 - 0.9).

In the sub sample tested (n=411) 11.7% of the children had at least one positive skin tests, and 49.6% had at least one diagnostic test for intestinal parasites. A total of 33.3% of the children had positive tests for helminths or giardia.

- **Conclusions:** Family history of asthma, eczema in the first years of life, prematurity, history of parasitic disease, maternal smoking, house with molds or humidity, or contact with cats at the time of the survey were all risk factors found associated with wheezing at mean age 10.1 in students in Uruguaiana, RS. Living in a poor area of town was found protective to the development of wheezing at age 10 years. This findings and the fact that a very low percent of children has positive skin tests suggest that wheezing in this population is related to a variety of risk factors. Prevalence of atopic disease is very low in this population, and even though it was not possible to confirm the hypothesis that atopy was not significantly associated with wheezing we can suggest that asthma in this population of low socio-economic level is related to a variety of environmental stimuli (some different than what is found in more developed countries) in conjunction with a family predisposition for asthma. Factors that might protect the development of wheezing or asthma, or even atopy will be studied in more detail in the future. Living in a poor area of town conferred protection to wheezing at age 10, thus suggesting that in the next studies we should collect more detailed information related to these factors.

KEY WORDS

ISAAC; ASTHMA; ATOPIC; CHILDHOOD, RISK FACTORS.

PARTE I

1 INTRODUÇÃO

As patologias alérgicas são um dos principais problemas de saúde das sociedades modernas e, dentre estas, a asma destaca-se como a mais comum das doenças crônicas da infância¹, estando associada a altas taxas de hospitalização, consultas em serviços de emergência e importante morbidade com grande impacto nos sistemas públicos de saúde².

Apesar do grande avanço nos conhecimentos relacionados a essas patologias, estudos epidemiológicos recentes documentaram um aumento da prevalência das doenças alérgicas em todo o mundo. O entendimento, porém, de seus mecanismos causais ou associativos ainda são tema central de pesquisa na área, principalmente pelas características multifatoriais da enfermidade.³

Estudos realizados em diferentes partes do mundo têm levado em consideração dois fatores preponderantes: a) o importante aumento na prevalência das doenças alérgicas (i.e. asma, rinite e dermatite atópica) nos últimos 30-40 anos, principalmente nos países industrializados (mudanças temporais), b) as enormes variações de

prevalência entre países ou áreas, ainda que em regiões geograficamente adjacentes (variação espacial).⁴

Assim, entre populações com influências genéticas, geográficas e climáticas similares, mas que apresentam estilos de vida diferentes, o comportamento da asma varia.¹ Esses achados foram descritos em estudos na Europa, sendo o primeiro observado na Alemanha por von Mutius e cols.⁵ Estes autores identificaram, logo após a reunificação da Alemanha, que indivíduos com a mesma bagagem genética apresentavam prevalência de doenças atópicas significativamente diferentes: asma recorrente, hiperresponsividade brônquica, sendo que a sensibilização atópica determinada por testes cutâneos positivos foi significativamente mais alta entre escolares ($n= 74445$) morando no oeste (Munique) se comparada, aos testes realizados com crianças ($n=4534$) do leste da Alemanha (Leipzig e Halle).

Esses achados, e os de vários estudos descrevendo situações similares, têm sido explicados pelas melhorias nas condições de vida e de saúde ocorridas nos últimos anos nos países industrializados. Programas mais eficientes de saúde pública, maior cobertura vacinal, melhoria nos hábitos de higiene, acesso à água potável, maior uso de antibióticos, diminuição do tamanho da família, redução dramática na exposição a infecções nos primeiros anos de vida são fatores que parecem relacionados a maior prevalência desse grupo de doenças. O impacto desses fatores ambientais parece ser decisivo à maturação do sistema imune inato, com influência para o desenvolvimento de uma resposta imunológica predominantemente alérgica, com linfócitos T, helper2 (Th2).^{5,6}

Apesar de as evidências demonstrarem aumento importante na prevalência de asma e alergias nos estudos realizados com várias populações em diferentes países, parece que a mudança em aspectos de higiene e saúde pública e, principalmente, a migração de populações rurais para as cidades são pontos importantes a serem observados.

Diferenças de prevalência de asma também foram encontradas dentro de áreas de um mesmo país.⁷ Em Gâmbia, Etiópia, Kenya e África do Sul a prevalência de asma é alta nas regiões urbanas comparadas a baixíssimas taxas observadas em áreas rurais.⁷⁻⁹ Nos últimos 20 anos, estudos realizados na África demonstram a tendência das comunidades rurais a migrar para os centros urbanos à procura de oportunidades de trabalho e melhores condições de vida. Tais mudanças têm exposto as crianças nos primeiros anos de vida aos efeitos da urbanização e industrialização, muitos desses componentes podem ser comparados a um estilo de vida ocidental.¹⁰ Assim sendo, Weinberg e colaboradores descrevem uma baixa prevalência de asma nas áreas rurais, onde as populações vivem de acordo com tradicionais estilos de vida.¹⁰ Esses autores constataam, porém, nos últimos anos, uma tendência de aumento da prevalência nas comunidades rurais que migram para a periferia dos centros urbanos, sofrendo assim a influência de um novo estilo de vida.⁸

Para tentar explicar esses resultados, vários fatores ambientais associados a possíveis fatores de risco, como industrialização, exposição a alérgenos, poluição, mudanças de dieta e amamentação, entre outros, têm sido estudados. Entretanto, outro

grupo de variáveis, o das infecções, demonstra uma consistente associação negativa com atopia e doenças alérgicas, dando corpo à chamada “teoria da higiene”.¹¹

Essa teoria ganha suporte nos estudos realizados em filhos de famílias com estilo de vida antroposófico, nas quais as crianças não vacinadas e com estilo de vida “mais natural” são mais freqüentemente expostas a infecções, apresentando menor incidência de doenças alérgicas.¹² O mecanismo proposto para esse efeito seria que as infecções poderiam influenciar o balanço da resposta imune Th1, reduzindo a expressão Th2 e, por conseguinte, a liberação de mediadores inflamatórios associados à alergia.¹³

Existe, atualmente, um grande interesse na hipótese de que a baixa prevalência de asma e outras doenças alérgicas observadas nas sociedades rurais dos trópicos poderia ser atribuída, ao menos em parte, ao efeito protetor das infecções parasitárias.¹⁴

Essa hipótese foi proposta pela primeira vez em 1970, quando vários estudos comentaram a relação inversa entre infecção parasitária e marcadores de alergia ou doenças alérgicas em países desenvolvidos.¹⁴

A associação entre parasitoses e asma ou doenças alérgicas tem sido muito estudada, destacando-se autores que confirmam que as infecções por helmintos podem ter um papel protetor no desenvolvimento de doenças alérgicas.¹⁵⁻¹⁸ As parasitoses estimulam uma potente resposta de IgE, refletindo em uma forte resposta Th2.¹⁵ Paradoxalmente, em países onde as infecções por helmintos têm alta prevalência, as doenças alérgicas são pouco freqüentes.^{14,15}

Estudo realizado na Etiópia encontrou também associação entre asma e atopia nas áreas urbanas (prevalência de asma de 4%), devido a maior influência da industrialização.⁸ Tal associação não foi observada nas áreas rurais que mantinham seus estilos de vida tradicionais, e que apresentavam prevalência muito baixa de asma (em torno de 1%).⁸

Scrivener e colaboradores descrevem que comunidades das áreas rurais da Etiópia têm uma baixa prevalência de asma e de positividade de testes cutâneos de hipersensibilidade imediata aos alérgenos inalantes.⁹ Além disso, a positividade desses testes cutâneos não demonstrou associação com asma, conforme constatado nos países industrializados.

Em estudo recente, realizado na cidade de Lima (Peru) com escolares de classe média, verificou-se que a prevalência de sibilância nos últimos 12 meses era de 26 %.¹⁹ Penny e colaboradores,²⁰ estudando uma população de baixa renda de uma favela próxima à cidade de Lima, chegaram a resultados significativamente diferentes. Foram estudadas crianças de 8 a 10 anos, com prevalência de sibilância nos últimos 12 meses inferior a 10%. Um achado ainda mais importante desse estudo foi a não associação entre sibilância nos últimos 12 meses e atopia (por teste cutâneo), sugerindo que a asma nessa população não está relacionada à ocorrência de alergia.

Nesta linha de raciocínio, torna-se importante questionar se existe fundamento biológico plausível para explicar uma associação entre parasitose e asma.²¹ Ainda mais significativo é o fato de que esses estudos, realizados na África e América Latina, avaliaram parasitose intestinal através de técnicas pouco sensíveis e específicas, seja

pela quantidade de amostras de fezes, seja pela pobreza de técnicas diagnósticas utilizadas.

Assim, a teoria da higiene que argumenta que as baixas taxas de alergias nos países em desenvolvimento seriam causadas pelas múltiplas infecções nas crianças, que condicionariam a uma resposta imune com predomínio Th1,¹ precisaria ser controlada ou adequada às infecções por helmintos que são de alta prevalência nesses países, com possível impacto no equilíbrio do sistema imune.¹⁵

Levando em conta esses resultados, podemos sugerir a hipótese de que grande parte da ocorrência de asma em populações de baixa renda nos países em desenvolvimento, não estaria relacionada a atopia, mas sim relacionada a fatores ambientais que alteram a resposta pulmonar, levando a quadros de resposta brônquica exagerada, o que provocaria, simultaneamente, um bloqueio ao desenvolvimento de alergia, seriam “asmáticos não atópicos”.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 ESTUDO ISAAC

A ausência de um método padronizado, validado e capaz de distinguir de modo satisfatório indivíduos “não doentes” de “doentes”, e a avaliação de pequenas amostras populacionais dificultavam a comparação de resultados em estudos de prevalência de asma e alergias. Essa motivação levaria ao aperfeiçoamento de um método padronizado que permitisse comparações regionais, nacionais e mesmo internacionais e que não sofresse a influência de fatores culturais, ou relativos ao idioma de cada país. Em 1990, em resposta a essas necessidades chegou-se à proposta do “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC).²²

Esse projeto teve como objetivos específicos: a) descrever a prevalência e gravidade da asma, rinite e eczema em crianças habitantes de diferentes centros e realizar comparações entre e inter países; b) obter medidas basais para assessorar futuras tendências na prevalência e gravidade dessas doenças; c) prover estrutura para estudos

etiológicos posteriores em genética, modo de vida, cuidados médicos e do ambiente, os quais possam ser capazes de afetar o desenvolvimento dessas doenças.

Esse estudo foi elaborado para ser realizado em três fases sucessivas e dependentes:

a) Primeira fase: estudo central compulsório elaborado para avaliar a prevalência e a gravidade da asma e de doenças alérgicas em populações selecionadas por meio de questionários padronizados. Essa fase, já concluída, proporcionou informação muito valiosa sobre a prevalência mundial da asma e alergias em crianças; b) Segunda fase: investigação dos possíveis fatores de risco relacionados às doenças alérgicas, principalmente os sugeridos pelos achados da primeira fase; c) Terceira fase: repetição da primeira fase após um período de cinco anos, tentando valorizar o comportamento da prevalência das doenças alérgicas (se há um aumento ou diminuição das frequências, ou se estas se mantêm iguais em relação os dados da fase I)

Os dados mais importantes sobre a prevalência de asma foram obtidos com esse estudo, sua alta prevalência foi definida por uma ou mais IgE positivas para alergenos específicos e um padrão determinado de sintomas de asma. A primeira fase do estudo ISSAC que consistia na coleta dos dados sobre crianças na faixa etária entre 13 a 14anos, (terminaram a coleta 119 centros de 45 países) e na faixa de 6 a 7 anos (foi completada por 74 centros de 34 países). A coleta foi concluída durante o final de 1995 e início de 1996.

O grupo de estudo de crianças mais jovens foi escolhido para proporcionar um reflexo dos primeiros anos de vida, quando a asma é freqüente e existe maior número de internações. O grupo de idade mais velha (13 a 14 anos) foi escolhido para demonstrar o período em que a mortalidade por asma é mais freqüente.

Foi utilizada uma mesma metodologia com a aplicação de questionários e a exibição de vídeos padronizados relacionados a sintomas respiratórios. A definição dos “casos” e da gravidade foi estabelecida por perguntas sobre sintomas cardinais. Assim, “sibilos nos últimos 12 meses” e “sintomas nasais nos últimos 12 meses sem estar resfriado” foram às questões de maior sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de asma e rinite, respectivamente.²²

Os questionários confirmaram sua aplicabilidade e reprodutibilidade²³ demonstrando-se através deles que, tanto os países desenvolvidos, como por exemplo, Austrália (24,6%) e Nova Zelândia (24,4%) como também os países em vias de desenvolvimento, Brasil (23,3%), Costa Rica (32,1%) Omán (20,7%) e Panamá (23,5%), apresentaram altas taxas de prevalência de sibilâncias durante os últimos 12 meses.

Com relação à pergunta “asma alguma vez na vida”, as taxas mais altas foram compartilhadas tanto por países desenvolvidos, como Austrália (28,2%), Nova Zelândia (24,4%), como por países em vias de desenvolvimento como Omán (20,7%) e Peru (28%). As prevalências mais baixas registraram-se em Hong Kong, Singapura, Índia, no Leste da Europa, Rússia, Grécia, Indonésia, Taiwan, China e Etiópia.¹⁹ Para rinoconjuntivite e eczema, as áreas de baixa prevalência foram as mesmas que as registradas para os sintomas de asma.¹⁹

2.1.1 Isaac na América Latina

Na América Latina, como em outras regiões em desenvolvimento, praticamente não existiam informações comparáveis, principalmente com metodologia validada, relacionadas à prevalência da asma. A realização do estudo ISAAC na região proporcionou a oportunidade de se obter pela primeira vez dados comparáveis de asma, rinite e eczema entre os centros participantes, empregando-se uma mesma metodologia e técnicas de processamento de dados iguais às empregadas em todos os outros centros espalhados pelo mundo.

Em importante estudo realizado na América Latina, do qual participaram 17 centros colaboradores de 9 países,²⁴ foram encontrados os seguintes resultados: com relação aos escolares de 6 a 7 anos, observaram-se taxas de prevalência de “sibilos nos últimos 12 meses” que variaram entre 8,6 - 32,1% e com relação ao “diagnóstico médico de asma” os valores estavam entre 4,1 – 26,9%.

Entre os adolescentes observaram-se grandes variações, com “sibilos nos últimos 12 meses” variando entre 6,6 - 27% e o “diagnóstico médico de asma” entre 5,5 - 28%. Em todos os centros avaliados, a prevalência de sintomas de asma foi superior à de asma diagnosticada, concluindo-se que a prevalência de sintomas respiratórios relacionados com asma nas crianças da América Latina é alta e similar a dos países industrializados, sugerindo que os fatores sócio-econômicos teriam um papel importante na alta prevalência desses sintomas na região.

No Brasil, dados do ISAAC fase I, mostraram uma prevalência de asma que variou entre aproximadamente 8 e 25%, obtidos em uma população de escolares em várias cidades brasileiras. Os seguintes centros participaram da Fase I: Curitiba, Itabira, Recife, Porto Alegre, Salvador, Uberlândia e São Paulo.²⁵ Após a versão do questionário para o português (cultura brasileira), ele foi validado (validação aparente) e aplicado a escolares das duas faixas etárias.²⁶

As prevalências mais altas não respeitavam ou priorizavam regiões, mas estavam relacionadas, na sua maioria, às comunidades das grandes metrópoles, como Recife e Porto Alegre. A baixa prevalência de asma diagnosticada por médico (asma alguma vez) foi observada em todos os centros, para as duas faixas etárias.²⁵ Tal fato pode refletir erros na memória, a não realização do diagnóstico, ou ainda o emprego de sinônimos para diagnosticar a doença.

Os dados epidemiológicos coletados até agora demonstram que o ISAAC é o principal estudo epidemiológico internacional existente na área, e que seus dados mudaram o perfil dos conhecimentos das doenças alérgicas.

2.2 FENÓTIPOS DE SIBILÂNCIA NA INFÂNCIA

Apesar de ainda serem desconhecidos vários aspectos relacionados à história natural da asma, estudos longitudinais recentes revelaram importantes informações

relacionadas à sua patogenia e evolução.²⁷ A asma é uma doença heterogênea, com sinais e sintomas que variam de um indivíduo a outro e em um mesmo sujeito no decorrer do tempo. Algumas características da patologia nas crianças persistem na idade adulta, e apesar de, em alguns casos, ser possível a remissão completa, geralmente trata-se de uma entidade progressiva, principalmente em pessoas que apresentam asma grave.²⁷

A maioria dos estudos epidemiológicos sugere que existem distintos fenótipos de asma com condições heterogêneas que seguem uma via final comum, caracterizada pela obstrução brônquica recorrente.²⁸

Existe um grupo de crianças sintomáticas chamadas de sibilantes/asmáticos transitórios precoces da infância que resolvem seus sintomas até os 3 anos de idade. As crianças deste grupo apresentam sibilâncias não relacionadas a antecedentes familiares de asma ou à sensibilização alérgica.²⁹ A característica principal desse fenótipo parece ser uma redução de fluxos expiratórios pulmonares. Quando testados previamente a qualquer infecção respiratória nos primeiros meses de vida, esses lactentes com “sibilâncias transitórias”, apresentaram função pulmonar diminuída nas primeiras semanas de vida em comparação àquelas crianças que nunca tiveram sibilâncias durante os primeiros 6 anos de vida, sendo que essa função pulmonar persiste diminuída aos 6 anos e aos 11 anos de vida.

Esses “sibilantes transitórios” não têm um aumento na resposta às provas de hiper-reatividade brônquica medida com provas de provocação a metacolina, nem apresentam uma maior variabilidade ao fluxo de pico máximo avaliado aos 11 anos de

idade.²⁸ A melhor explicação para este fenômeno é a associação de dois fatores predisponentes importantes: vias aéreas de calibre pequeno (seja de caráter fixo, ou dinâmico) e a grande frequência de infecções respiratórias virais, que ocorre pela imaturidade do sistema imunológico; à medida que as vias aéreas aumentam de calibre com o passar da idade e a resposta imune às infecções virais passa a ser mais competente, esse grupo de crianças tem menos sintomas de sibilância.²⁷

Outros fatores de risco para sibilância transitória incluem a prematuridade que condiciona a uma via aérea pequena,³⁰ a exposição a irmãos ou a outras crianças em creches, e a maior exposição a infecções respiratórias, o que provocaria um desvio no balanço de produção de linfócitos T, com produção de linfócitos Th2.³¹ Por outra parte, o tabagismo materno durante a gravidez é também um fator de risco a uma menor função pulmonar nos primeiros anos de vida.²⁷ Stein e colaboradores, em estudo baseado na coorte de Tucson, demonstraram que o tabagismo materno pré-natal, e não o pós-natal, estaria associado a uma maior prevalência de sibilância transitória nos primeiros três anos de vida.³²

Outro fator associado ao aumento da probabilidade do lactente apresentar sibilância é a baixa idade materna.³³ A explicação para esse fato não é muito clara, mas postula-se que lactentes nascidos de mães jovens, apresentem uma menor função pulmonar nos primeiros anos de vida, que persiste, pelo menos até os 6 anos.

Um outro fenótipo de sibilantes seria composto por crianças não atópicas, sem histórico familiar de atopia que persistem sibilando além dos 6 anos, mas que tendem a melhorar na pré-adolescência. Uma das possíveis explicações para este fenótipo é o de

instabilidade/labilidade exagerada das vias aéreas a estímulos do meio ambiente (infecções virais, fumaça de cigarro, poeira domiciliar, mudanças bruscas de clima, etc). Este fenótipo se manifesta clinicamente por um exagero na variabilidade do calibre das vias aéreas (variabilidade elevada do pico de fluxo expiratório), mecanismos talvez relacionados a um descontrole do tônus da musculatura lisa brônquica.²⁸

Nesse grupo, as infecções respiratórias agudas são o principal fator desencadeante de quadros obstrutivos. A função pulmonar, desde o nascimento até os 11 anos de idade, está levemente diminuída em relação às crianças que nunca tiveram sibilâncias, mas esse grupo de crianças, aos 11 anos de idade, não apresenta hiperreatividade brônquica a metacolina, mas sim uma maior variabilidade do pico máximo de fluxo.²⁸

No estudo de coorte realizado em Tucson, analisou-se a relação entre VSR (vírus sincicial respiratório) e sibilância. Foram acompanhadas 472 crianças que sofreram infecções respiratórias agudas baixas nos primeiros 3 anos de vida. O VSR foi diagnosticado como agente causal de infecções respiratórias de vias aéreas inferiores em 43,9% das crianças.³⁴ Os resultados demonstraram que os pacientes com infecção por VSR, nos primeiros três anos de idade, apresentavam significativamente maior risco de ter sibilâncias durante os primeiros 10 anos de vida, mas que esse risco diminui com a idade. Aos 13 anos, o fato de ter tido uma infecção por VRS na infância, não aparece como fator de risco para sibilância na adolescência. Além disso, as crianças que tiveram VSR na infância não apresentavam testes cutâneos positivos ou aumento dos níveis de IgE com relação a outros agentes. Também não foram observadas associações entre

infecção por VRS e sensibilização alérgica posterior, independente de antecedente familiar de asma.³⁵

O estudo de Tucson permitiu detectar duas importantes conclusões. Em primeiro lugar, apesar de a infecção por VRS ser um fator de risco para sibilância na infância, estes eventos virais ainda persistem relacionados a sibilâncias aos 13 anos de idade, independentemente de história familiar de atopia, sensibilização alérgica ou outros fatores de risco conhecidos.³⁵

O subgrupo de maior risco a apresentar persistência dos sintomas durante um período maior de tempo e a fazer quadros mais graves são os que apresentam características de atopia, os chamados: asmáticos atópicos. Mais da metade dos casos de asma persistente inicia antes dos 3 anos de idade e 80% antes dos 6 anos. O início antes dos 3 anos de idade está associado com patologia mais severa e com maior hiper-reatividade brônquica.²⁷ Estas são, em geral, crianças que desde cedo apresentam outros sinais clínicos de atopia, como dermatite atópica e história familiar (principalmente materna) de asma ou alergias. Ao nascimento, apresentam parâmetros de função pulmonar similar aos das crianças que nunca tiveram sibilâncias na infância, os quais declinam significativamente já na idade de 6 anos.

Freqüentemente, a asma que se inicia cedo, durante a infância, está associada a atopia e a uma predisposição genética para desenvolver sensibilização a alergenios ambientais, os quais parecem ter um papel importante na persistência da asma³⁶. A correlação entre sensibilização alérgica e sintomas respiratórios de asma foi estudada em 380 crianças da Austrália, de 8-10 anos, submetidas a provas cutâneas com um painel de

13 aeroalergenos. Os participantes foram separados em três grupos segundo padrões de sensibilização: presente antes do recrutamento, sem sensibilização ou com sensibilização aparecendo durante o transcurso do estudo.³⁷ A prevalência de asma persistente foi similar em crianças das duas últimas categorias mencionadas, enquanto as crianças sensibilizadas no início do estudo apresentaram maior prevalência de sintomas respiratórios e risco significativamente mais alto de desenvolver asma que os outros dois grupos. Esses resultados demonstram a importância da sensibilização alérgica precoce na persistência da doença bronquial obstrutiva.

Um grande número de publicações recentes tem valorizado as diferenças da prevalência de asma e alergias em locais e regiões com características específicas. Áreas socialmente mais desenvolvidas apresentam números mais altos, enquanto que populações de países menos desenvolvidos ou vivendo em zonas rurais apresentam prevalências de asma e doenças alérgicas significativamente menores.⁷⁻⁸ Esses achados sugerem que fatores de risco ou de proteção para este grupo de doenças devem estar claramente relacionados ao tipo de relação que essas crianças têm com seu meio ambiente.³⁸

2.3 TEORIA DA HIGIENE

Muita atenção tem sido dada nas últimas décadas à chamada “Teoria da Higiene” com a aparente relação inversa entre as infecções nos primeiros anos de vida e o subsequente desenvolvimento de atopia.

Com base em associações epidemiológicas e suportes imunológicos é considerada como a mais plausível hipótese para tentar explicar tanto as mudanças temporais como as regionais nas diferentes prevalências da asma e das doenças atópicas.⁴

A prevalência de asma e doenças alérgicas é geralmente baixa em países em desenvolvimento, mas tem aumentado em países industrializados. A melhoria nas medidas sanitárias e a redução do número de infecções em crianças nos países desenvolvidos permitem especular que as infecções do início da vida poderiam reduzir o risco de doenças alérgicas.¹³

Em 1989, Strachan e colaboradores, num estudo sobre rinite, higiene e tamanho da família, tenta explicar o aumento na prevalência de asma e alergias nos últimos 20 anos através da chamada “teoria da higiene”, que indica que o sistema imune em sociedades mais desenvolvidas e urbanas já não estaria sendo estimulado pelas infecções virais, bacterianas, e parasitárias, como acontece em sociedades menos desenvolvidas ou rurais, principalmente durante os primeiros anos de vida.³⁹

As interações entre infecções e manifestações alérgicas são complexas, porém oferecem um excelente campo às investigações científicas, devido ao efeito bidirecional no desenvolvimento de asma e alergia.⁴⁰ Existem dois fenótipos diferentes dos linfócitos T-helper: Th1 e Th2, que se desenvolvem em uma célula progenitora comum e que apresentam respostas imunológicas diferentes.⁴⁰

Durante a gravidez existe uma polarização do sistema imune a uma resposta Th2, para proteger a placenta dos efeitos potencialmente tóxicos do IFN- γ (interferon-gama). Pequenas quantidades de alérgenos, através da placenta, podem influenciar na manutenção da resposta Th2, e podemos dizer que nascemos imunologicamente imaturos e que a vida intrauterina e os primeiros meses de vida são cruciais à maturação imunológica.³

A forma de evolução natural de maturidade do sistema imunológico seria perder logo a polarização para a resposta Th2, com predominância de respostas Th1. Nas crianças, porém, com história familiar de atopia e em sujeitos com risco para desenvolver sintomas de asma, esta transição está atrasada, mantendo um predomínio de produção de células tipo Th2.³ A exposição a agentes infecciosos nos primeiros anos de vida está associada à estimulação das células imunes para uma resposta Th1, que pode ser protetora ao desenvolvimento de asma alérgica ou atopia.¹

Para explicar o desenvolvimento da asma em um indivíduo, classicamente falamos de fatores genéticos (de uma predisposição) e de fatores ambientais favorecedores do desenvolvimento da doença.⁴⁰

À luz dos novos conhecimentos, este paradigma simplista não serve, pois teriam que ser incluídos os fatores ambientais protetores que, quando ausentes, aumentam os riscos de asma. Se, quando se tiver contato com um alérgeno, o sistema imune estiver imaturo, ou seja, polarizado para uma resposta Th2, porque não houve contato prévio com germes, se desenvolveria asma. Mas, se já houver uma exposição e desta maneira uma resposta Th1, o risco de asma seria menor.³

Isso apóia a idéia de que o momento da exposição a um alérgeno seria muito importante para o desenvolvimento da doença e, desta forma a teoria da higiene explicaria o aumento da prevalência da asma nas últimas décadas.³

2.3.1 Parasitoses e Asma

Sendo a asma geralmente mais comum em países desenvolvidos, e em populações urbanas que nas rurais, isso indicaria que fatores ambientais associados à urbanização e ao desenvolvimento provocariam asma ou que aspectos relacionados ao estilo de vida rural poderiam ter um papel preventivo.¹⁰ Devido à importância clínica das diferenças da epidemiologia das doenças alérgicas nas últimas décadas, nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, torna-se necessário a investigação dos fatores responsáveis por essas mudanças de prevalência.¹

Recentes estudos têm sugerido que as infecções parasitárias poderiam ser responsáveis por esses fenômenos.¹⁷ As parasitoses são provavelmente as mais prevalentes e persistentes de todas as infecções em crianças na maioria das regiões dos

trópicos.¹⁸ Estima-se que 1,4 bilhões de pessoas em todo o mundo estão infectadas por *Ascaris lumbricoides*, 1,2 bilhão por *Ancylostoma Duodenale* e *Necator americanus* e 1 bilhão por *Trichiurus Trichiura*.⁴¹

Em comunidades em que prevalecem a pobreza e baixo nível de saneamento, muitos indivíduos albergam mais de uma espécie de parasita, freqüentemente, durante a maior parte de suas vidas. Nessas áreas, as infecções por helmintos são adquiridas muito cedo na vida, estando associadas à desnutrição, ao atraso no crescimento e no desenvolvimento cognitivo.¹¹

Importantes estudos foram realizados na África⁷, China⁴² e América do Sul¹⁸ usando uma combinação de parâmetros para avaliar alergia com cuidadosos diagnósticos parasitológicos, tentando demonstrar a associação inversa entre infecção por helmintos e reação positiva a testes cutâneos a alérgenos ambientais, ou ainda, escores clínicos tais como a hiperreatividade brônquica e a identificação de asma através de questionários.^{9,14}

As infecções por helmintos estão associadas ao desenvolvimento de resposta imune caracterizada por uma produção de citocinas de perfil Th2, resultando em produção de níveis elevados de IgE e eosinofilia, semelhantes aos encontrados em asma e outras doenças atópicas.¹¹ Embora as infecções por helmintos e as doenças alérgicas tenham respostas imunológicas similares, as manifestações clínicas com relação à hipersensibilidade imediata e inflamação, claramente, não possuem os mesmos mecanismos intrínsecos.

Nos países industrializados, o risco de reação positiva aos testes cutâneos é alto, principalmente na presença de IgE específica para antígenos inaláveis; nos países em desenvolvimento a presença de IgE específica nem sempre é equivalente ao número real de pessoas atópicas. Levando-se em consideração, que a sensibilização alérgica é um forte fator de risco para asma na maioria dos países desenvolvidos, a consistente falta de associação entre testes cutâneos positivos e parasitose na população dos trópicos, certamente merece investigação.¹⁷

2.3.2 Estudos na África (Gâmbia, Gabão, Etiópia, Quênia)

Um estudo realizado na África, por Nyan e colaboradores¹⁶ determinou a prevalência de atopia e infecção helmíntica e a relação com história de sibilância em 693 adultos de comunidades urbanas e rurais da região de Gâmbia, utilizando questionários, testes cutâneos, Exames Parasitológicos de Fezes (EPF) e dosagem de IgE total. A prevalência de atopia na zona urbana foi de 35,3% e de 22,5% na zona rural. Não se observou uma associação estatisticamente significativa entre sibilância e atopia. Com relação aos EPF, foram somente coletados uma amostra em 448/663 pessoas (63% do total da população), concentradas com éter-formol, e examinada até 3 dias após a coleta; foram consideradas positivas as fezes que apresentavam algum ovo de helminto, parasita ou cisto detectado durante exame microscópico, utilizando somente um método de pesquisa de infecção parasitária.

Embora documentado que a coleta de uma só amostra de fezes tem uma sensibilidade de somente 40%,⁴³ na maioria dos estudos comparativos em comunidades de similar desenvolvimento, somente uma simples amostra é examinada.¹⁶

Na região urbana, 17% da população tinham EPF positivos sendo o *Ascaris* o mais prevalente e na população rural 8,2% das amostras foram positivas principalmente para *Ancilostomídeos*. Nesse estudo, a infecção helmíntica era baixa e mais prevalente na zona urbana, entre mulheres. Também chama atenção a raridade de infecção por mais de um parasita, (somente em 2 amostras). Houve uma associação inversa entre atopia e infecção por helmintos: 7% dos sujeitos atópicos apresentavam infecção helmíntica comparada a 13% de sujeitos não atópicos. O autor conclui que seus dados são compatíveis com a idéia de que as infecções helmínticas podem ter efeito protetor para atopia.¹⁶

Van den Biggelaar e colaboradores estudaram a influência de infecção helmíntica crônica na prevalência de atopia em 520 crianças em idade escolar infectadas com *Schistosoma haematobium*, realizando testes cutâneos para alérgenos ambientais, dosagens de ovos de *Schistosoma haematobium* na urina e microfíliarias em amostras de sangue.¹⁵

IgE específica para antígenos inaláveis foram mensurados em 132 crianças e em uma subamostra selecionada na base dos resultados dos testes cutâneos foram realizados estudos imunológicos (citocinas). Em um grupo randomizado de 66 crianças foram coletadas somente uma amostra de EPF para detecção de ovos de helmintos através do método Kato Katz: 74% das amostras foram positivas para *Ascaris lumbricóides*, *Trichiurus trichiura* ou ambos.¹⁵ A concentração de IL10 era significativamente alta

entre as crianças infectadas, havendo uma associação negativa com os resultados dos testes cutâneos para antígenos inaláveis.¹⁵

De acordo com Holt, no estudo de Gabão onde os parasitas são endêmicos, destacam-se dois resultados contraditórios.⁴⁴ Primeiro, a frequência de níveis séricos elevados de IgE total e específica sensibilização aos alérgenos foi muito alta (32% das crianças estudadas têm anticorpos positivos para *dermatofagóides*), indicando que o parasitismo endêmico está realmente associado à alta frequência de desenvolvimento de uma resposta de memória imunológica polarizada Th2 contra os alérgenos.⁴⁵

Segundo, que os testes cutâneos positivos para os *dermatofagóides*, foram demonstrados em menos de um terço dessas crianças com IgE positivas. Essa maior dissociação entre a produção de anticorpos IgE específicos e os testes cutâneos positivos contrasta com as experiências em países do primeiro mundo. Entretanto, comparável dissociação foi encontrada na Estônia, segundo país do mundo onde a prevalência de doenças alérgicas é baixa e o parasitismo infrequente, porém, com altos índices de infecções virais e bacterianas.⁴⁶

As crianças com testes cutâneos positivos tendem a ter níveis baixos de interferon gama, produzidos pelo antígeno do parasita.^{15,47}

O estudo de Gabão sugere como os helmintos podem ser permissivos ou talvez estimuladores de uma resposta Th2, mediada pela sensibilização a antígenos ambientais e, ao mesmo tempo, desencadeando potentes mecanismos antiinflamatórios que limitam a magnitude da resposta a esses alérgenos, destacando-se entre eles o papel da IL 10 que,

nessa população, provocou uma diminuição em 68% da probabilidade de testes cutâneos positivos para antígenos ambientais.¹⁵

Scrivener e colaboradores, num estudo de caso-controle realizado com adultos do vilarejo de Jimma na Etiópia testaram a hipótese de que a menor prevalência de asma nas sociedades rurais pode ter o efeito protetor das infecções por helmintos ou Hepatite A e que a maior prevalência nas áreas urbanas poderia estar relacionada a maior exposição a alérgenos ambientais ou a inseticidas organofosforados.⁹ Participaram do estudo 205 casos e 399 controles. Foram realizados testes cutâneos, sorologia para Hepatite A, dosagem de colinesterase sérica, EPF. Com relação aos EPF, foram coletadas 1 amostra de fezes em 95% da população (572/604), e somente 1 técnica de análise foi utilizada para detecção de ovos de helmintos, qualitativa e quantitativa por grama de fezes.

Os testes cutâneos positivos para *Dermatofagóides pteronyssinus* foram mais prevalentes na área rural, sem aumentar o risco de sibilância como acontece na população da zona urbana. Os resultados identificaram uma associação significativa de proteção a atopia na população rural infectada por *Trichiurus*, semelhantemente ao que já havia sido relatado em outro estudo feito também na Etiópia.⁸ A ausência de uma associação entre sibilância e os testes cutâneos positivos na população rural, não seria atribuída a uma diferente exposição ao alérgeno, ou a uma reação cruzada entre *dermatofagóides* e infecção helmíntica, mas sim à presença de forte infecção parasitária.

Os autores concluem que uma forte infecção por helmintos pode prevenir sintomas de asma em indivíduos atópicos.⁹

A proposta do estudo realizado por Perzanowski e colaboradores foi avaliar as diferenças na relação entre asma e resposta imune a alérgenos ambientais em crianças moradoras de uma zona urbana e rural de Quênia.⁷ Medidas antropométricas, espirometria, testes cutâneos, dosagens de IgE e IgG sérica foram realizados em 136 crianças na idade de 11 anos de Kabati, uma vila rural e em 129 crianças de Thika, a apenas 30 quilômetros do vilarejo de Kabati, em Quênia. A asma foi avaliada por sintomas e por espirometria antes e depois de vigoroso exercício a fim de testar o broncoespasmo induzido pelo ele (AIB).

Foram realizadas comparações antropométricas e dos resultados imunológicos com crianças da mesma idade escolar da cidade de Atlanta, na Geórgia. Com relação às crianças da área urbana de Thika com as da área rural de Kabati, essas últimas apresentam menor percentagem de obesos e uma maior proporção de níveis elevados de IgE para *A lumbricoides* (67%), comparadas com às crianças de Thika (26%). Os níveis de IgE total foram significativamente mais elevados na zona rural, mas quando comparados aos testes cutâneos, existe uma pobre correlação em Kabati (zona rural) entre teste cutâneo positivo e IgE elevada.

Os autores concluem que, na zona rural, não existe associação entre resposta imune a alérgenos e sintomas de hiperreatividade brônquica. A associação entre asma e atopia, que aparece na área urbana, foi clara e semelhante à observada no Ocidente, indicando que alterações imunológicas significantes podem ocorrer com mudanças no estilo de vida na África.¹⁰ Os autores acham pouco provável que as diferenças na

prevalência de asma ou atopia possam resultar unicamente de um declínio na carga de parasitas em uma área mais urbana.

Dagoye e colaboradores investigaram a relação entre sibilos, sensibilização de testes cutâneos e infecção parasitária em 563 crianças, de 1 a 4 anos, de áreas urbanas e rurais de Jimma, no sudoeste da Etiópia.¹⁴ A presença de infecção foi categorizada de acordo com a presença ou ausência de ovos de parasitas por grama de fezes, através de uma única técnica.

A prevalência de infecção parasitária foi similar para ambos os sexos, mas com um aumento relacionado à idade, tanto na área urbana como na rural. *Trichiurus* foi mais prevalente nas crianças da área urbana, e o *Ascaris* e *Necator americanus*, nas crianças da área rural; esses últimos parasitas estão associados à redução do risco de sibilos. Os testes cutâneos demonstraram que, embora a sensibilização ao *Dermatofagóides pteronyssinus* e barata estivesse presente nas crianças jovens de Jimma, não era relacionada à sibilância. Esses resultados são consistentes a estudo prévio dos mesmos autores em crianças mais velhas e adultas de Jimma.⁸

O autor conclui que as infecções parasitárias protegem as crianças contra jovens da Etiópia contra sibilos, e que esses efeitos não são mediados pela inibição da sensibilização a alergenos.

2.3.3 Estudos na América Latina

2.3.3.1 Estudos na Venezuela

O peso e a cronicidade da infecção por helmintos é uma importante variável para determinar se as parasitoses atuam como fator de risco ou de proteção em relação às doenças alérgicas.^{2,11} Na Venezuela, a classificação da população infectada por helmintos em leve ou forte demonstrou que a infecção leve estava associada com à amplificação da resposta nos testes cutâneos; uma forte infecção por helmintos estaria relacionada a um efeito protetor para atopia e diminuição da sensibilidade para *dermatofagóides*.¹¹

O tratamento da infecção helmíntica em crianças não alérgicas e com alto grau de exposição a parasitas aumenta as reações alérgicas em termos imunológicos,^{16,48} mas diminui o grau de broncoconstrição associada à infecção,⁴⁹ sendo que a inibição da reatividade alérgica pode ser reversível pela reativação da infecção helmíntica.⁵⁰

Lynch e colaboradores⁴⁸ tem demonstrado que cada efeito pode ser modificado pela carga da infecção helmíntica, pelo estado sócio-econômico, pela dieta e outros fatores ambientais. Levando em consideração esses parâmetros, foi realizado um estudo com 89 pacientes asmáticos de baixo nível sócio-econômico.⁵⁰

O autor avaliou o efeito do tratamento regular de anti-helmínticos (albendazol 400mg), durante um ano, em um grupo de pacientes asmáticos em uma zona onde os parasitas são endêmicos. Houve uma significativa melhora dos sintomas de asma no

grupo tratado por anti-helmínticos, não somente durante o período de administração da medicação, mas também durante o primeiro ano após a suspensão do mesmo. Entretanto, após o segundo ano sem tratamento, a severidade da asma retorna ao seu estado inicial.

Os níveis de IgE, que eram elevados no início do estudo, foram significativamente diminuídos após a medicação anti-helmíntica, assim como a reação positiva dos testes cutâneos para aeroalergenos. Uma resposta específica foi encontrada com relação a *Ascaris lumbricoides*, na qual pacientes infectados com esse parasita apresentaram uma diminuição na positividade a testes cutâneos com aeroalergenos e, após o tratamento dessa parasitose, apresentaram um aumento na frequência de positividade dos mesmos.⁵⁰ Esses resultados podem ocorrer devido a uma estimulação imunológica contínua no intestino, por ingestão de ovos infectados, e por uma resposta antigênica específica do parasita, independente de estímulos policlonais.

Os resultados desse estudo indicam que as infecções helmínticas podem contribuir nos sintomas clínicos de asma em uma situação endêmica, devido a uma resposta direta do parasita ou através da potencialização não específica da reação alérgica a alergenios ambientais.

2.3.3.2 Estudos no Equador

Cooper e colaboradores investigaram a relação entre infecção helmíntica, atopia e sintomas de doenças alérgicas em 4.433 crianças entre 5-18 anos de uma área rural do

Equador.⁵¹ Foram realizados questionários, testes cutâneos, EPF e coleta de fezes em 87% da população. Somente uma amostra foi coletada, utilizando-se uma mesma técnica para análise das fezes. 63,4% das amostras foram positivas para algum helminto; 49,7% foram positivas para *Ascaris*, 43,8% para *Trichiurus Trichiura*, e 2,3% para *Ancylostoma duodenale*.

Os resultados concluem que as infecções parasitárias protegem em relação à sensibilização alérgica e à asma induzida pelo exercício, mas não em relação a outros sintomas de sibilos, rinite ou eczema. A intensidade da infecção por *Ascaris* ou *Trichiurus* está associada a uma redução da prevalência de alergia nos testes cutâneos, mas não a redução dos sintomas alérgicos nas crianças do Equador.

Esses resultados, relativos à sensibilização alérgica, são similares aos reportados em um subgrupo da mesma população, de um estudo anterior, na qual o mesmo grupo de pesquisadores tenta investigar se as infecções por helmintos protegem contra atopia e explora se essa proteção dependeria de uma infecção parasitária crônica.¹⁸ Como resultado do estudo, observa-se que a infecção ativa por helmintos, como a presença de altos níveis de IgE total ou anti-*A lumbricoides* IgG4, marcadores crônicos de infecção por helmintos, estariam associados ao forte efeito protetor estatisticamente independente para testes cutâneos positivos. Esses resultados seriam devidos ao fato que, as parasitoses intestinais, particularmente as helmintíases, induzem a uma forte resposta imune do tipo Th2, com produção de níveis elevados de IgE além de IgG4 e de diversas citocinas reguladoras da resposta imune.

Estes mesmos pesquisadores, ainda em outro estudo realizado numa área rural do Equador, estudaram a associação da infecção por *Ascaris lumbricoides* com citocinas Th2.⁵² Foram estudadas 113 pessoas, das quais 73 pertenciam ao grupo infectado por *A.lumbricoides* e 40 ao grupo não infectado. O critério de seleção no grupo infectado foi idade entre 13-20 anos, e a presença de mais de 1000 ovos por grama de fezes de *A.lumbricoides* em 2 amostras seqüenciais de fezes. Concluindo, os autores consideram que os adultos jovens que moram em uma região endêmica para *Ascaris lumbricoides*, no Equador, produzem uma importante polarização de resposta de citocinas Th2 (IL4-IL5), em resposta a antígenos de *Ascaris*.

2.3.3.3 Estudo na China

Palmer e colaboradores investigaram a associação da infecção por *Ascaris lumbricoides* e asma e atopia em crianças de famílias asmáticas de uma área rural da China.⁴²

O estudo envolveu 2.164 crianças entre 8-18 anos de idade, revelando que a infecção por *A.lumbricoides* estava associada a um maior risco de asma na infância, definida pela responsividade das vias aéreas à metacolina, e de sensibilização a alérgenos inalantes comuns. Foi coletada uma amostra de fezes (264) e realizado somente 1 técnica de análise (Kato-Katz). História positiva ou o exame de fezes para infecção por *Ascaris lumbricoides* estava presente em 15,9% (n=345) e 12,2% (n=264) respectivamente.

Nesse estudo, a infecção por *Ascaris* estava associada à asma, independente da sensibilização a aeroalergenos, e relacionado à hiperresponsividade das vias aéreas. Os helmintos poderiam ter um papel coadjuvante, independente de atopia, potencializando possíveis fatores genéticos e ambientais presentes na população estudada. Além disso, essa hiperresponsividade poderia ser, em parte, também provocada pela resposta pulmonar aguda causada pelo ciclo migratório pulmonar do *Ascaris*.

2.3.3.4 Estudos no Brasil

No estudo realizado por Sales e colaboradores, em um grupo de 150 crianças pré-escolares com idade entre 3 e 6 anos habitantes de uma área endêmica para *Ascaris* do nordeste no Brasil, foram realizados testes cutâneos, EPF, dosagem de IgE total e específicas.⁵³ A evidência de infecção por *Ascaris* foi encontrada em 133/150 (88,6) das crianças analisadas: 106/150 (70,6%) tinham *A lumbricoides* detectável numa única amostra de fezes e 123/150 (82%) apresentaram anticorpos IgE para *A lumbricoides*.

O estudo demonstrou que a infecção por *A lumbricoides* foi um forte fator de risco para sibilância, e que a presença de testes cutâneos positivos para alérgenos inalantes estava significativamente associada à sibilância nesse grupo de crianças moradoras em área endêmica de parasitoses intestinais. Entre os pontos negativos desse trabalho podemos destacar: a amostra é pequena, a coleta de somente uma amostra de fezes e ainda a realização da contagem de ovos somente num subgrupo 25/150.

Resultados semelhantes foram encontrados em estudo de Nascimento Silva e colaboradores, numa região de baixo desenvolvimento humano, da Paraíba, com urbanização desordenada, aglomerados urbanos, infra-estrutura física, habitação e serviços precários, e vulnerável ao desenvolvimento de infecções (parasitárias, bacterianas e virais).⁵⁴ Nas 742 crianças estudadas, a prevalência de asma foi de 59,7% (n=443) e da ascaridíase de 56,3% (n=418), sendo semelhante à frequência de asma no grupo portador de ascaridíase 60,5% ou sem essa helmintíase 58,6%. Deve ser levado em consideração, nesse estudo, que houve na amostra uma perda de 30% de crianças que não levaram as fezes. Como não se conhecem as características do grupo perdido, em relação à infestação por *Ascaris*, não sabemos a influência que a exclusão desse grupo pode ter tido nos resultados observados; se a maioria dos asmáticos (60% dos que foram perdidos) estivesse infectada por *Ascaris*, os resultados tenderiam, possivelmente, para uma associação positiva.

Também deve ser considerado um possível erro sistemático na classificação das crianças: o diagnóstico ou classificação, tanto de asma como de infestação por *Ascaris*, é passível de erro, não tem sensibilidade e especificidade de 100%, indivíduos classificados como asmáticos podem não sê-lo, ou vice-versa, acontecendo o mesmo em relação à infestação por *Ascaris*. A influência de possíveis erros aleatórios devem ser levadas em consideração já que não houve cálculo amostral prévio e não foi fornecida informação sobre o poder do estudo para detectar possíveis associações estatísticas.

Com relação à medida de análise de dados que aparecem no estudo, da Cunha avalia que teria sido mais apropriada a utilização da razão de prevalência para estudar a

associação em questão, que a estatística Kappa, uma vez que esta última é mais indicada para avaliar reprodutibilidade.²¹

O estudo de Medeiros e colaboradores avalia o curso clínico da asma em sujeitos com ou sem infecção por *Schistosoma mansoni*.⁵⁵ As crianças foram selecionados em 2 vilas (Catinga do Moura e Lages do Batata) pertencentes à cidade de Jacobina, no estado da Bahia, e de um bairro pobre localizado em Salvador, na capital da Bahia. Foram coletadas 3 amostras de fezes de cada indivíduo, sendo empregadas duas técnicas nessa análise: sedimentação de Hoffman para identificação de helmintos, e Kato-Katz para protozoários entéricos. A cada 3 meses os sujeitos foram avaliados para exacerbação de asma, através de exame físico, questionários sobre sintomas de asma e administração de medicação anti-asmática.

Embora a infecção por *S mansoni* tenha sido determinada por exames de fezes, IgG4 anticorpos anti-*S mansoni* foi observada em 87% de sujeitos do grupo 1 e do grupo 4, e somente em 6,3% e 12,5% de sujeitos do grupo 2 e do grupo 3 respectivamente.

Infecção por *Giardia lamblia* e *Entamoeba histolytica*, foi encontrada em 14,2%, 23,8% e 14,2% de sujeitos do grupo 1, 2 e 3 respectivamente, também 14,2%, 23,8% e 19,0% de sujeitos dos grupos 1,2 e 3 respectivamente foram infectadas por *A lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale*, e outros parasitas não especificados.

Como pontos negativos do estudo, podemos identificar: uma amostra pequena, (somente 84 sujeitos ao todo coletaram fezes) e a realização de apenas duas técnicas de análise de parasitose.

Concluindo, o autor demonstra que sujeitos asmáticos, da área rural, infectados com *S. mansoni*, tem um curso de asma menos severa, que os sujeitos asmáticos sem *Schistosoma*, habitantes de áreas urbanas e rurais.

Medeiros e colaboradores,⁵⁶ em recente estudo publicado com dados levantados na mesma população do seu estudo anterior,⁵⁵ demonstra que a infecção por *S.mansoni* poderia modular a reação de hipersensibilidade nos testes cutâneos para antígenos inaláveis nos sujeitos altamente expostos à infecção.

No caso da Esquistossomose, observa-se uma importante diferença com relação aos indivíduos infetados. Eles são tratados regularmente, em média a cada 2-3 anos ou com menor intervalo de tempo, dependendo da elevação da carga parasitária, como determina a OMS. Pelo fato de ser a única helmintíase intravascular, o tratamento não elimina os ovos do parasita e, por essa razão, presume-se que o estímulo antigênico do parasita possa persistir por tempo indefinido.

2.3.4 Possíveis mecanismos de ação dos parasitas.

Avanços no conhecimento sobre a relação helmintos- doenças alérgicas, têm sido apresentados em estudos imunológicos recentes, demonstrando que existem duas diferentes respostas da IgE nas infecções parasitárias.⁵⁷ A primeira é uma resposta defensiva do hospedeiro que produz IgE específica ao antígeno parasitário.⁵⁷

A segunda resposta é que o hospedeiro também apresenta uma forte e não específica resposta Th2/ IL4 dependente da síntese de IgE policlonal como mecanismo de escape do sistema imune, resultando em uma elevação dos níveis séricos de IgE totais nas populações infectadas com helmintos. Essa síntese de IgE policlonal pode ser um mecanismo de defesa dos helmintos contra os efeitos da IgE anti-parasitária.⁵⁷ O estímulo policlonal poderia suprimir a resposta alérgica pela redução da produção anticorpos IgE específicos, resultando em uma inversa relação entre os níveis de IgE totais e específicos.⁴⁸

Alternativamente, essa mesma IgE policlonal poderia ocupar os receptores de alta afinidade de mastócitos e de basófilos, impedindo assim a fixação de IgE específica contra os aeroalergenos e, conseqüentemente a degranulação celular durante a resposta alérgica.^{11, 48, 57}

Essa atividade supressora pode ser a razão da diminuição de prevalência das doenças alérgicas reportada em algumas populações dos trópicos.^{22,25} Existe a probabilidade, também, de que os parasitas evadam a resposta imune por estimulação do excesso de produção de IgE.⁵⁷

Nas populações endêmicas expostas a helmintos, indivíduos com altos níveis séricos de IgE total são mais rapidamente reinfectados por parasitas após tratamento anti-helmíntico que aqueles com níveis baixos.⁵⁸ Indivíduos atópicos, cujas populações apresentam níveis significativamente baixos de IgE totais, têm concentrações altas de IgE anti-parasitária, e baixa intensidade de infecção helmíntica em relação a seus equivalentes não atópicos.⁵⁹

Essas observações sugerem que os hospedeiros atópicos podem ter desenvolvido uma específica e mais efetiva resposta contra os parasitas durante o curso da doença. E os parasitas, por sua vez, também desenvolvem essa resposta de IgE policlonal contra os alergenicos.⁵⁷

Indivíduos atópicos estabelecem uma resposta IgE mais efetiva e em termos de evolução, compensando, com essa força, os efeitos adversos das doenças alérgicas.

Uma possibilidade adicional no mecanismo de ação dos parasitas, entre eles os *Ascaris*, é de poder compartilhar antígenos capazes de induzir respostas de anticorpos IgE com relação a elementos aos quais as pessoas são expostas por via inalatória, como ácaros e baratas. Sabe-se que respostas IgE, bem estabelecidas para inalantes, se desenvolvem mais freqüentemente após os dois anos de idade, e que a sensibilização a alergenicos do interior do domicílio é fortemente associada com asma. Entretanto, crianças de áreas endêmicas são infectadas por *Ascaris* muito cedo, freqüentemente no primeiro ano de vida.

Um exemplo de antígeno compartilhado seria a tropomiosina, um pan-alergeno altamente conservado em invertebrados.⁶⁰ A tropomiosina foi identificada como um importante alergeno de barata (*Periplaneta americana*).⁶¹ Tropomiosina de barata apresenta um alto grau de identidade de seqüência de aminoácidos com tropomiosinas de ácaros, camarão e outros crustáceos e moluscos, que previamente foram identificados como alergenicos principais. Recentemente, foi demonstrado que tropomiosina de *A lumbricoides* é uma proteína que se liga a IgE, apresentando alto grau de similaridade de seqüência com outras tropomiosinas.⁶²

Desta maneira a exposição a tropomiosina e a infecções por *Ascaris* no início da vida poderá facilitar o desenvolvimento subsequente de respostas IgE cruzadas após exposição a ácaros ou baratas, o que poderia levar à inflamação de vias aéreas e asma. Portanto, a infecção por *Ascaris* poderia ter um efeito adjuvante no desenvolvimento de asma, no subgrupo de crianças infectadas por *Ascaris*, sensíveis a respostas a tropomiosina.

Uma outra hipótese seria que os altos níveis de IgG4 produzidos durante infecções por parasitas poderiam agir como “anticorpos bloqueadores”. Esses anticorpos poderiam atuar igual aos anticorpos policlonais IgE, ocupando os receptores de alta afinidade de mastócitos e basófilos bloqueando a resposta alérgica ou serem parte de uma resposta Th2 modificada, pois IgG4 é um isotipo Th2-dependente não é associado à alergia clínica.¹¹

As parasitoses crônicas estariam relacionadas, também, a produção de altos níveis de IL-10, ⁶³ os quais desempenhariam um papel inibitório na asma alérgica (inibição da cascata inflamatória), com diminuição da produção de citocinas indutoras da resposta Th2, como a IL-4 e IL5, diminuindo respostas de testes cutâneos e degranulação de mastócitos¹¹

As infecções helmínticas poderiam afetar a resposta de antígenos não parasitários presentes na superfície da mucosa, principalmente helmintos em fase larval de migração pulmonar, o que desencadearia uma polarização de resposta imune Th2, com a produção de citocinas pelos antígenos não parasitários (aeroalergenos, *Mycobacterium tuberculosis*).

Isso aumentaria, ao mesmo tempo, a reação alérgica a alérgenos ambientais e, dessa maneira, contribuiria para desencadear uma reatividade pulmonar alérgica, encontrada em alguns estudos com infecções helmínticas.⁵²

Essas hipóteses poderiam ser sustentadas também pelos altos níveis de IL-5 secretados pelo grupo infectado em resposta a antígenos do *Ascaris* no estágio larvário do parasita, e pelo aumento de secreção de IL-5 no grupo infectado após estimulação com PPD.⁵²

Outro fator intrigante seria a possibilidade de os indivíduos asmáticos poderem apresentar algum tipo de predisposição genética que os protegesse das infecções parasitárias: uma vez que as infecções por helmintos estão presentes a milhões de anos, os seres humanos poderiam ter desenvolvido algum mecanismo imunologicamente eficiente para sobreviver na presença de infecção por esses organismos.² Os indivíduos que são geneticamente mais resistentes à infecção helmíntica podem ser os que apresentam alergia, atopia e asma mais severa.

2.3.5 O porquê dos resultados controversos em estudos de Parasitose e Asma

Independentemente de resultados falsos positivos ou negativos, uma possibilidade óbvia é que algumas associações se devam a fatores de confusão: exposição simultânea a endotoxinas, Hepatite A, alérgenos ou outros fatores ligados à etiologia da asma. Outra explicação seria que indivíduos alérgicos apresentariam menos

propensão a tornaram-se infectados por parasitas. Uma outra possibilidade, ainda seria que alguns desses efeitos são causados por espécimes específicos de parasitas, e que a confusão dos resultados se deve, em parte, à ocorrência de infecção por mais de um parasita.

Apesar das dúvidas sobre os parasitas exercerem papel de proteção ou incentivo em relação a atopia e asma, é importante reconhecer que há vários fatores que aliados a uma possível susceptibilidade genética podem determinar o impacto das infecções.

Idade da exposição, carga parasitária, tipo de parasita, números diferentes de parasitas presentes, fatores sócio-econômicos e dieta são fatores que contribuem para o estado infeccioso. Identificar de que maneira essas variáveis interagem no sistema imune do indivíduo poderia ser a chave de novas estratégias no controle das doenças alérgicas.

3 JUSTIFICATIVA

O fato de a asma ser altamente prevalente no Brasil (prevalência de quase 25% em Porto Alegre) e de existirem diferentes fenótipos para asma na infância, sugere que em populações de baixa renda possamos identificar um fenótipo de doença diferente daquela encontrada em populações com melhores indicadores sociais. Para identificar esses diferentes fenótipos de asma e sibilância e sua relação com parasitose, a qual atuaria como um efeito modificador para esses grupos, estudamos uma população de escolares na cidade de Uruguaiana, RS cidade não industrial e com população de baixa renda média.

Já que a erradicação das parasitoses é um dos objetivos das políticas públicas de saúde, é importante que qualquer potencial efeito adverso colateral dessas políticas seja propriamente observado e estudado. Devido à alta prevalência de parasitoses no Brasil, supomos haver nesta população de Uruguaiana, uma relação entre helmintos e asma e alergia. Identificar quais os fatores de risco ou proteção que predisõem a cada um desses marcadores e os diferentes fenótipos existentes é fundamental para a adoção das

medidas profiláticas necessárias, e interferir, dentro do possível, na evolução natural das doenças alérgicas, principalmente a asma.

O decréscimo das infecções parasitárias, isoladamente, não pode ser considerado responsável pelas mudanças epidemiológicas que tem se observado na asma. O estudo, porém, das infecções helmínticas oferece importantes informações de como o sistema imune responde a essas infecções. O desenvolvimento de projetos de pesquisas semelhantes ao que desenvolvemos, busca explicar como a exposição a helmintos e a outros fatores ambientais está contribuindo para as mudanças observadas na frequência dessas doenças.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral:

Determinar os fatores de risco associados a sibilância em crianças escolares de Uruguaiana RS.

4.2 Objetivos Específicos

- Descrever as prevalências de asma e sibilância nos últimos 12 meses em crianças de 9-11 anos de escolas do município de Uruguaiana, RS;
 - Descrever a prevalência de atopia, medida por teste cutâneo alérgico a seis alérgenos ambientais, comuns em crianças de 9-11 anos na cidade de Uruguaiana, RS;
-

- Descrever a prevalência de parasitose intestinal, medida por três diferentes testes diagnósticos, em crianças de 9-11 anos na cidade de Uruguaiana, RS;
 - Verificar a associação entre asma e atopia em crianças de 9-11 anos na cidade de Uruguaiana, RS;
 - Verificar a associação entre asma e parasitose intestinal em crianças de 9-11 anos na cidade de Uruguaiana RS;
 - Verificar a associação entre parasitose e atopia em crianças de 9-11 anos na cidade de Uruguaiana RS;
 - Descrever e verificar a associação de outros fatores de risco conhecidos, em relação à asma e alergias (tais como história familiar de asma e/ou alergias, eczema, prematuridade, infecções nos primeiros anos de vida, condições sanitárias, etc)
-

5 HIPÓTESES

5.1 Hipótese Geral:

A prevalência de asma em Uruguaiana é semelhante à encontrada em outras cidades latino-americanas; porém, nesse município, a asma não está associada a atopia, mas sim a fatores ambientais como a parasitose.

5.2 Hipóteses referentes aos objetivos específicos:

- A prevalência de asma em Uruguaiana é semelhante à encontrada em outras cidades brasileiras.
 - A atopia, medida por testes cutâneos a alérgenos ambientais, não apresenta prevalência elevada.
-

- Na população de escolares examinados em Uruguaiana, há alta prevalência de parasitose intestinal. Nossa previsão é de 70% da população alvo apresenta ao menos um exame diagnóstico positivo para parasitose, e desses, 50% apresenta infestação moderada ou severa;
 - Não há relação entre asma e/ou sibilância nos últimos 12 meses e teste cutâneos positivos nos escolares de Uruguaiana;
 - Há uma relação positiva entre asma e/ou sibilância nos últimos 12 meses e infestação moderada ou severa por parasitas intestinais.
 - Há uma relação inversa entre teste cutâneo positivo e intensidade de parasitose nos escolares estudados em Uruguaiana.
-

6 MÉTODO

6.1 Delineamento

Estudo transversal.

6.2 Amostra

O levantamento de dados para este estudo foi realizado na cidade de Uruguaiana, RS. A população de interesse foi constituída por crianças de idade entre 9 e 11anos, estudantes de escolas estaduais e municipais. Um total de 1982 crianças, representativa da população escolar dessa faixa etária na cidade (3.049 crianças), foram sorteadas por amostra de *cluster* escolar. As escolas sorteadas contribuíram com a totalidade de seus alunos da faixa etária definida para o estudo. A cidade de Uruguaiana tem 110.000 habitantes e sua economia encontra-se baseada em agroindústria, pecuária e agricultura. A zona urbana da cidade, onde se localizam as escolas participantes do sorteio, tem como principal fonte uma economia de prestação de serviços, como o comércio. A

população é estável, e a maioria de baixa renda, com baixa cobertura de acesso a saneamento e esgoto. As quatro estações do ano são bem definidas, e no outono e inverno há alta frequência de atendimentos médicos por doenças respiratórias da infância.



Figura 1- Mapa do Brasil

6.3 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de Dados

6.3.1 Questionário ISAAC

Os pais ou responsáveis por estas 1982 crianças foram entrevistados por pesquisadores previamente treinados, respondendo a um questionário que identifica dados de história atual e pregressa das crianças e os possíveis fatores de risco conhecidos por induzir ou impedir o desenvolvimento de asma ou alergia. O questionário estandardizado do estudo ISAAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) foi previamente validado para aplicação no Brasil (Anexo 1).

Essa tradução foi verificada por uma pessoa fluente na língua, independente do estudo, e após, novamente contra-vertido ao inglês para checar a verossimilhança dos termos. A seguir o questionário foi testado por profissionais familiarizados com este tipo de estudo.

Um estudo piloto com 100 crianças foi realizado previamente para avaliar o nível de treinamento dos entrevistadores e o entendimento das perguntas do questionário por parte dos entrevistados.

Os pais que não responderam ao questionário nas escolas foram procurados em seus domicílios, mediante prévia autorização do Secretário de Educação às direções das escolas a fim de que fossem fornecidos os endereços dos alunos à equipe de entrevistadores.

Um banco de dados em formato Access for Windows foi criado e todas as informações foram armazenadas para futuras análises.

6.3.2 Exames parasitológicos de fezes

Do total de 1982 escolares que responderam aos questionários, foram sorteadas novamente as escolas que realizariam os testes cutâneos e a coleta de fezes: permaneceu uma subamostra de 411 alunos, pertencentes a 5 escolas do total das 26 escolas estudadas.

Foram coletadas 3 amostras de fezes para exame parasitológico de fezes (EPF) de cada aluno da subamostra, num total de 1233 amostras. Foram utilizadas 3 técnicas de investigação de parasitas que serão descritas abaixo. As análises das fezes foram realizadas em laboratório especializado (Laboratório Biosul), na cidade de Uruguaiana. Um percentual da amostra foi examinado simultaneamente em Porto Alegre, para controle de qualidade da análise. Os dados encontrados nestes exames foram armazenados em banco de dados para posterior avaliação.

6.3.2.1 Protocolo para Exame Parasitológico de Fezes

Realizou-se a coleta de material para pesquisa de parasitas, observando-se determinados cuidados: somente foram levadas ao laboratório fezes adequadas ao devido exame.⁶⁴

Orientação para a coleta: as três amostras de fezes foram coletadas em dias diferentes. Foi recomendado ao paciente ou familiar que efetuou a coleta, que as fezes fossem recolhidas em folha de jornal. Essas podiam ser manipuladas com uma espátula de madeira, tipo abaixador de língua, ou outro objeto de madeira ou metal, devidamente limpos. Uma amostra devia encher aproximadamente 1/3 do volume do pote plástico.

As fezes foram levadas dentro das 24 h da coleta e poderiam ser recolhidas nas escolas ou no domicílio do aluno, de acordo a preferência dos pais. Através de moto-boys contratados para esse fim, foram entregues ao laboratório, onde um funcionário delegado para essa função, as protocolava e guardava dentro de uma geladeira destinada somente para essa finalidade, até seu processo final.⁶⁵

Cada amostra de fezes foi submetida a três técnicas distintas e analisadas pelo mesmo profissional para a pesquisa completa de diferentes tipos de parasitas.

6.3.2.2 - 1º técnica: MÉTODO DE RITCHIE

Pesquisa-se com esse método: ovos de *Ascaris lumbricoides*, *Trichiurus trichiura*, *Ancylostomidae*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*. Também é muito empregado para a pesquisa de ovos de *Schistosoma mansoni*. Esse método é baseado na centrifugação em formol-éter.

Técnica:

- a. Misturar uma porção de fezes em 10 volumes de água limpa ou destilada (2g de fezes em 20 ml de água), suspendendo-as completamente.
- b. Coar em gaze dobrada ou em tela metálica de 80 malhas por cm², usando-se um funil de vidro ou de plástico, sendo o filtrado recolhido em tubo de centrifugação de 15ml.
- c. Centrifugar por 1 minuto a 2.000 r.p.m e decantar o líquido sobrenadante;
- d. Suspender o sedimento em água de torneira, completando o mesmo volume anterior e centrifugar por 1 minuto a 2.000 r.p.m;
- e. Repetir a operação mais uma vez, se necessário, até obter um sobrenadante claro;

- f. Decantar o líquido sobrenadante, juntar ao sedimento 10 ml de uma solução de formalina a 7,5% deixando em repouso durante 20-30 minutos;
 - g. Juntar cerca de 3 ml de éter, de preferência gelado, para não evaporar, tampar o tubo com rolha de borracha e agitar vigorosamente;
 - h. Centrifugar a 1.500 r.p.m durante 1 minuto;
 - i. Remover os detritos superficiais e os da parede do tubo com um bastonete de vidro ou de madeira;
 - j. Decantar a mistura sobrenadante e agitar o sedimento até ficar bem disperso para ser examinado;
 - k. Com uma pipeta capilar, colocar 2 gotas do sedimento numa lâmina de microscopia. Adicionar uma gota de lugol a 2%, misturar bem, cobrir com uma lamínula e examinar ao microscópio, inicialmente com aumento médio e, posteriormente, com aumento grande, a seco. No sedimento podem ser divisados cistos de protozoários e ovos de helmintos.
-

6.3.2.3 - 2º técnica: MÉTODO DE BAERMANN

É destinado à extração de larvas do solo, mas vários autores adaptaram-no à pesquisa de larvas de *Strongyloides stercoralis* em fezes humanas.

Técnica:

- a. Tomar um funil ou vidro de plástico de 12 cm de diâmetro, adaptar à haste um tubo de borracha e, na sua extremidade, uma ponta de pipeta de Pasteur.

Quando em uso, o tubo de borracha é fechado com uma pinça ou presilha metálica. Colocar na parte superior do funil uma tela metálica, recobrimo-a com gaze dobrada;

Em nosso estudo foram utilizadas garrafas de plástico de 2L de refrigerante (sucata), substituindo os funis; mini-balões de látex, substituindo os grampos e tubos de látex.

- b. Recolher aproximadamente 10 gramas de fezes não fixadas para um pedaço de gaze (4 dobras) medindo 10cm².
- c. Depositar as fezes dentro do funil, sobre a tela plástica.
- d. Preencher com água até submergir a maior parte da matéria fecal.

- e. Deixar sedimentar as larvas, por 2 horas (caso a água do funil esteja inicialmente a 37° C), ou por 12 horas com água à temperatura ambiente.
- f. Decorrido o tempo recomendado, as larvas passam para a água, atraídas pelo calor e concentram-se na haste do funil, caindo por gravidade.
- g. Em caso positivo, se necessário, retirar algumas larvas com pipeta de Pasteur, colocar em lâmina, corar pelo Lugol; cobrir com uma laminula e examinar ao microscópio, em médio aumento.
- h. Examinar e diferenciar as larvas L3 de *Strongyloides stercoralis* pela presença de um entalhe na cauda.

6.3.2.4 - 3º técnica: Kato-Katz (Quantitativo para ovos de helmintos)

O método de Kato,⁶⁶ modificado por Katz e colaboradores,⁶⁷ permite revelar todos os ovos de helmintos que são encontrados nas fezes; os de *Ascaris*, *Schistosoma*, *Ancilostomídeos*, *Trichiurus*, *Taenia* e mais raramente os de *Enterobius* e *Strongyloides*. O método Kato-Katz é muito sensível, fácil de ser executado, relativamente barato, e ainda fornece dados qualitativos e quantitativos.

São utilizados para exames parasitológicos de fezes uma tela que concentra o material a ser examinado e detém os detritos que dificultam ou impediriam a

visualização dos ovos dos helmintos; uma lamínula pré-colorida em solução disfanizadora e fixadora que permite a conservação dos ovos e torna o esfregão transparente; uma placa especialmente desenhada, que faz com que sempre a mesma quantidade de fezes seja examinada, permitindo excelente padronização e observação de amostra suficiente de material.

Técnica:

- a. Logo após a retirada da amostra para o método de Baermann (fezes não fixadas) retirar uma amostra de fezes de aproximadamente 100mg com o auxílio de uma espátula e colocar sobre um papel absorvente.
 - b. Aplicar a tela metálica para filtração dos resíduos maiores.
 - c. Raspar com aplicador e coletar as fezes filtradas.
 - d. Colocar sobre a lâmina de vidro (identificada previamente na borda fosca) o molde de plástico.
 - e. Preencher o orifício do molde com fezes.
 - f. Retirar o molde.
 - g. Aplicar a lamínula de celofane embebida em solução de glicerina e verde de malaquita.
 - h. Deixar a preparação em repouso por 60 minutos à temperatura ambiente.
-

- i. Se for examinar logo, levar a preparação ao microscópio para observação e contagem de ovos de helmintos.
- j. Para a obtenção de resultados quantitativos, colocar todos os ovos encontrados na preparação e, com o auxílio da tabela anexa, determinar o número total de ovos por grama de fezes.
- k. Para a identificação de Ancilostomídeos, a preparação deve ser examinada, no máximo, até quatro horas após a sua execução. Para os outros helmintos, a conservação é excelente até para mais de um ano após a preparação.

6.4 Testes cutâneos

No mesmo subgrupo de 411 alunos que coletaram fezes foram aplicados testes cutâneos para seis alérgenos ambientais comuns (*Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*, grupo de gramíneas, fungos, pelo de gato e pelo de cachorro) para identificação de alergia.

negativo é importante na detecção de reação inespecífica como o dermografismo e uma reatividade traumática que possa ocorrer ocasionalmente.

Existe um ritmo circadiano⁷⁰ na definição do tamanho da reação cutânea aos alérgenos e à histamina. Por isso esses testes foram realizados durante o período da manhã (das 8 às 13h). O local da pele devia estar livre de eczema, respeitando um espaço de 2 a 2,5 cm entre cada gota de extrato e uma distância de 5 cm em relação ao pulso e de 3 cm para a fossa antecubital. As gotas dos extratos foram sempre colocadas na mesma seqüência, da esquerda para a direita. Após, uma lanceta individual era utilizada para cada gota a fim de evitar contaminação, marcando a epiderme num ângulo entre 45° a 60°. Logo após a realização do teste, todas as gotas foram removidas imediatamente para evitar contaminação.

A leitura era feita usualmente após 15 minutos, com o edema e o eritema medidos em milímetros com uma régua transparente, e comparados com os controles positivos e negativos.⁷¹ O contorno de cada reação foi marcado com uma caneta de filtro fino e a medida da reação foi feita através da soma do maior diâmetro da pápula com a do tamanho vertical a este maior diâmetro, dividido por dois.

Os reagentes cutâneos deviam ser mantidos em geladeira e prevenidos de contaminação bacteriana.

Os coletores de dados receberam treinamento prévio de acordo a padronização de estudo ISAAC. A reprodutibilidade dos resultados foi testada em 3 séries de 16 testes com histamina 10mg/ml para avaliar a performance de cada coletor de dados. A

testagem foi realizada no antebraço de um voluntário até que o coeficiente de variação (desvio standard para a percentagem das medias) fosse menor que 20%. Todos esses resultados encontram-se devidamente documentados.

Nas crianças que estudavam no turno da manhã, os testes cutâneos foram realizados na escola mediante o prévio consentimento dos pais e da direção da escola. Nas que estudavam no período da tarde, foram realizados no período da manhã, no seu domicílio, respeitando o ritmo circadiano necessário para a realização dos testes cutâneos.

7 ANÁLISE ESTATÍSTICA DOS DADOS

Foram realizadas análises exploratórias iniciais com teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e teste t para variáveis contínuas, a fim de serem gerados modelos lineares do tipo ANOVA e modelos de regressão logística multivariada. O alfa utilizado para todas essas análises foi de 0,05 com um poder de 80%. Os dados foram analisados através de pacote estatístico SPSS para Windows.

7.1 Cálculo de poder do estudo para detectar possíveis diferenças

Para uma previsão de prevalência de asma de 20% e de uma prevalência de parasitose intestinal de ao menos 50%, o tamanho da amostra é mais do que suficiente para avaliar as variáveis principais de desfecho. Para a verificação de associações entre parasitose e asma seriam necessárias 400 crianças, e para a associação de teste cutâneo e parasitose, 600 crianças.

8 PROCEDIMENTOS DE ÉTICA

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do RGS, conforme a resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde (Anexo 2). A todas as crianças envolvidas no estudo, através de seus pais ou responsáveis, foi apresentado um termo de consentimento livre e informado, que foi lido e assinado.

As crianças com resultados positivos foram tratadas com anti-helmínticos específicos, de acordo aos resultados dos exames.

As crianças com resultados de testes cutâneos positivos foram avaliadas e orientadas devidamente acompanhadas de seus pais ou responsáveis sobre medidas de controle ambiental, ou medicação sintomática ou preventiva de acordo a anamnese e o estado de saúde da criança.

9 REFERÊNCIAS

1. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol.* 2001;13:701-8.
 2. Weiss ST. Parasites and asthma/allergy: what is the relationship? *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:205-10.
 3. López Viña A. Prevalencia del asma e higiene[editorial]. *Rev Patol Respir.* 2002;5:101-2. [capturado 2004 nov 26]
[Disponível em:<http://db2.doyma.es/pdf/73/73v05n03a13036012pdf001.pdf>]
 4. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy.* 2004;59:124-37.
-

-
5. von Mutius E, Martinez FD, Fritzscher C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:358-64.
 6. Renz H, Mutius E, Illi S, Wolkers F, Hirsch T, Weiland SK. T(H)1/T(H)2 immune response profiles differ between atopic children in eastern and western Germany. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:338-42.
 7. Perzanowski MS, Ng'ang'a LW, Carter MC, Odhiambo J, Ngari P, Vaughan JW, et al. Atopy, asthma, and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya. *J Pediatr.* 2002;140:582-8.
 8. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J, et al. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet.* 1997;350:85-90.
 9. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet.* 2001;358:1493-9.
 10. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:224-31.
-

-
11. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, van Ree R. Allergy, Parasites, and the Hygiene Hypothesis. *Science* 2002; 296:490-4.
 12. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet*. 1999;353:1485-8
 13. von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J*. 2001;18:872-81.
 14. Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nida H, Yimam M, Hall A, et al. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1369-73.
 15. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet*. 2000;356:1723-7.
 16. Nyan OA, Walraven GE, Banya WA, Milligan P, Van Der Sande M, Ceesay SM, et al. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1672-8.
-

-
17. Britton J. Parasites, allergy, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:266-7.
 18. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:995-1000.
 19. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet.* 1998;351:1225-32.
 20. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax.* 2001;56:607-12.
 21. da Cunha AJ. Asma e ascaridíase: persiste a controvérsia [editorial]. *J Pediatr.(Rio J)* 2003;79:199-200.
 22. 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.
-

-
23. Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, et al. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J.* 1993;6:1455-61.
 24. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol.* 2000;30:439-44.
 25. Sole D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Solano de Freitas L, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): prevalence of asthma and asthma-related symptoms among Brazilian schoolchildren. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2001;11:123-8.
 26. Sole 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 Investig Allergol Clin Immunol.* 1998;8:376-82.
 27. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics.* 2002;109(2 Suppl):362-7.
-

-
28. Stein RT, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Lombardi E, Taussig L, et al. Peak flow variability, methacholine responsiveness and atopy as markers for detecting different wheezing phenotypes in childhood. *Thorax*. 1997;52:946-52.
 29. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
 30. Speer CP, Silverman M. Issues relating to children born prematurely. *Eur Respir J*. 1998;27:13S-16S.
 31. Ball TM, Castro-Rodriguez 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;343:538-43.
 32. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol*. 1999;149:1030-7.
 33. Martinez FD, Wright AL, Holberg CJ, Morgan WJ, Taussig LM. Maternal age as a risk factor for wheezing lower respiratory illnesses in the first year of life. *Am J Epidemiol*. 1992;36:1258-68.
-

-
34. Wright AL, Taussig LM, Ray CG, Harrison HR, Holberg CJ. The Tucson Children's Respiratory Study. II. Lower respiratory tract illness in the first year of life. *Am J Epidemiol.* 1989;129:1232-46.
 35. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541-5.
 36. Stein RT, Martinez FD. Asthma phenotypes in childhood: lessons from an epidemiological approach. *Paediatr Respir Rev.* 2004;5:155-61.
 37. Peat JK, Salome CM, Woolcock AJ. Longitudinal changes in atopy during a 4-year period: relation to bronchial hyperresponsiveness and respiratory symptoms in a population sample of Australian schoolchildren. *J Allergy Clin Immunol.* 1990;85:65-74.
 38. Wong GWK, Ko FWS, Hui DSC, Fok TF, Carr D, von Mutius E, et al. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey. *BMJ* 2004; 329:486-8.
 39. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ.* 1989;299:1259-60.
-

-
40. Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J.* 2002;19:158-71.
 41. Crompton DW. *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol.* 2001;48:285-375.
 42. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1489-93.
 43. Kang G, Mathew MS, Rajan DP, Daniel JD, Mathan MM, Mathan VI, et al. Prevalence of intestinal parasites in rural Southern Indians. *Trop Med Int Health.* 1998;3:70-5.
 44. Holt PG. Parasites, atopy, and the hygiene hypothesis: resolution of a paradox? *Lancet.* 2000; 356:1699-701..
 45. Wilson MS, Maizels RM. Regulation of allergy and autoimmunity in helminth infection. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;26:35-50.
 46. Julge K, Vasar M, Bjorksten B. Development of allergy and IgE antibodies during the first five years of life in Estonian children. *Clin Exp Allergy.* 2001;31:1854-61.
-

-
47. Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar A, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001 Jul;22:372-7.
48. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol.* 1993;92:404-11.
49. Lynch NR, Palenque M, Hagel I, DiPrisco MC. Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:50-4
50. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco M, Alvarez N, Rojas E. Bronchoconstriction in helminthic infection. *Int Arch Allergy Immunol.* 1992;98:77-9.
51. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:313-7.
52. Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C, Espinel I, Guevara A, Kennedy MW, et al. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with a polarized cytokine response. *J Infect Dis.* 2000; 182:1207-13.
-

-
53. Sales VS, Rodrigues CE, Cavalcanti GB, Trombone APF, Lima RC, Santos ABR, et al. Infection with *Ascaris lumbricoides* in pre-school children: role in wheezing and IgE responses to inhalant allergens [abstract 23]. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:S27. [Abstract presented at the 58th. AAAAI American Academy of Allergy Asthma & Immunology Annual Meeting; 2002 March 1-6; New York, N.Y. USA]
54. Nascimento Silva MT, Andrade J, Tavares-Neto J. Asma e ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos de um bairro de periferia. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79:227-32.
55. Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araujo MI, Cruz AA, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111:947-51.
56. Medeiros M Jr, Almeida MC, Figueiredo JP, Atta AM, Mendes CM, Araujo MI, et al. Low frequency of positive skin tests in asthmatic patients infected with *Schistosoma mansoni* exposed to high levels of mite allergens. *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:142-7.
57. Lynch NR, Goldblatt J, Le Souef PN. Parasite infections and the risk of asthma and atopy. *Thorax.* 1999;54:659-60.
-

-
58. Hagel I, Lynch NR, Di Prisco MC, Rojas E, Perez M, Alvarez N. Ascaris reinfection of slum children: relation with the IgE response. *Clin Exp Immunol.* 1993;94:80-3.
59. Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:217-21.
60. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119:247-58.
61. Santos AB, Chapman MD, Aalberse RC, Vailes LD, Ferriani VP, Oliver C, et al. Cockroach allergens and asthma in Brazil: identification of tropomyosin as a major allergen with potential cross-reactivity with mite and shrimp allergens. *J Allergy Clin Immunol.* 1999;104:329-37.
62. Arruda LK, Vailes LD, Ferriani VP, Santos AB, Pomes A, Chapman MD. Cockroach allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:419-28.
63. Cooper PJ. The potential impact of early exposures to geohelminth infections on the development of atopy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;26:5-14.
-

-
64. Graef-Teixeira C, Medeiros E, Zanini GM, Brasil CAA, Cardozo BL, Dalpiaz MG, et al. Inexpensive alternative material for the isolation of larvae with the Baermann method. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1997;92:399-400.
65. Almeida Moura R.A de. *Técnicas de laboratório*. São Paulo: Atheneu; 1982.
66. Kato K, Miura M. Comparative examinations. *Jap J Parasitol*. 1954;2:35.
67. Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in schistosomiasis mansoni. *Rev Inst Med Trop São Paulo*. 1972;14:397-400.
68. Nelson HS, Rosloniec DM, McCall LI, Ikle D. Comparative performance of five commercial prick skin test devices. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:750-6.
69. Illi S, Garcia-Marcos L, Hernando V, Guillen JJ, Liese A, von Mutius E. Reproducibility of skin prick test results in epidemiologic studies: a comparison of two devices. *Allergy*. 1998;53:353-8.
70. Taudorf E, Malling HJ, Laursen LC, Lanner A, Weeke B. Reproducibility of histamine skin prick test. Inter- and intravariation using histamine dihydrochloride 1, 5, and 10 mg/ml. *Allergy*. 1985;40:344-9.
-

71. Grumach AS. Alergia e imunologia na infância e na adolescência. São Paulo: Atheneu; 2001.

PARTE II

**A RELAÇÃO DE FATORES DE RISCO AMBIENTAIS E FAMILIARES COM
SIBILÂNCIA EM ESCOLARES DA CIDADE DE URUGUAIANA, RS.**

MESTRANDA: Marilyn Urrutia Pereira*

ORIENTADOR: Renato T. Stein

*Curso de Pós-Graduação em Pediatria e Saúde da Criança

Pontifícia Universidade Católica – RS

RESUMO

- **Objetivo:** determinar os fatores de risco associados a sibilância em crianças escolares de Uruguaiana, RS.
- **Método:** Estudo transversal, realizado em escolares de terceira e quarta séries do ensino básico fundamental, moradores da zona urbana de uma cidade do interior do RS, Brasil, com baixa renda. Uma amostra representativa desta população, de crianças foi selecionada aleatoriamente e seus pais ou familiares responderam um questionário aplicado por entrevistadores, com perguntas sobre asma, sibilância e fatores de risco pessoais, familiares e ambientais (baseado no questionário ISAAC – International Study of Asthma and Allergies in Childhood). Um sub-grupo de crianças, também escolhido aleatoriamente, coletou amostras de fezes para realização de diagnóstico parasitológico (3 amostras de fezes/criança com os métodos de Ritchie, Kato-Katz e Baermann) e realizou testes cutâneos para alérgenos ambientais comuns (6 alérgenos, com testes ALK, Espanha).
- **Resultados:** As crianças amostradas (n=1982), com idade média de 10,1 anos, apresentaram prevalência de sibilância ativa (nos últimos 12 meses) de 25,7% e de 12,6% para asma alguma vez na vida. Quase 90% da população vivia em área pobre da cidade, com baixo nível de escolaridade materna (75,7% com no máximo primário completo), sendo um terço da população exposta à mãe fumante. Contato com animais foi freqüente no primeiro ano de vida das crianças, ou à época das entrevistas. Os fatores significativamente associados à sibilância ativa na análise bivariada foram: história materna de asma (OR= 3,3 95%IC 2,4 - 4,7), eczema diagnosticado antes dos dois anos de idade (OR= 2,5 95% IC 1,4 - 4,7), prematuridade (OR= 1,7 95% IC 1,2 - 2,3), mãe fumante na gravidez (OR= 1,5 95% IC 1,2 - 1,9), mãe fumante atualmente (OR= 1,4 95% 1,1 - 1,7), casa com umidade (OR= 2,0 95% IC 1,6 - 2,4), história de verminose (OR= 1,7 95% IC 1,4 - 2,0) e ter gato atualmente (OR= 1,2 95% 1,0 - 1,5). Viver em zona pobre (OR= 0,7 95% IC 0,5 - 0,9) estava associado negativamente com sibilância ativa, assim como haver tido contato com cachorro no primeiro ano de vida (OR= 0,8

95% IC 0,7 - 1,0). Na análise multivariada, história materna de asma, eczema antes dos 2 anos de idade, prematuridade, história de verminose, casa com mofo ou umidade, mãe fumante e contato atual com gato mantiveram-se associadas significante e independentemente associadas à sibilância ativa. Viver em área pobre da cidade manteve-se associado independente e negativamente à sibilância (OR= 0,6 95% IC 0,5 - 0,9).

Na subamostra testada (n= 411), 11,7% das crianças apresentou ao menos um teste cutâneo positivo e 49,6% apresentaram ao menos uma prova diagnóstica positiva para parasitas intestinais. Um total de 33,3% das crianças apresentou testes positivos para helmintos ou giárdia.

Conclusões: História familiar de asma, eczema nos primeiros anos de vida, prematuridade, história de verminose, ter mãe fumante, casa com mofo ou umidade, ou contato com gato foram fatores de risco associados com sibilância à idade média de 10 anos nos escolares de Uruguaiana, RS. O fato de viver em área mais pobre da cidade conferiu proteção ao desenvolvimento de sibilância aos 10 anos. Estes achados e mais o fato de que um percentual muito reduzido de crianças apresenta testes cutâneos alérgicos positivos sugere que sibilância nesta população está relacionada a uma gama de fatores de risco. A prevalência de atopia é muito baixa na população testada, e embora não tenha sido possível comprovar a hipótese de que atopia não estivesse associada significativamente à sibilância, podemos sugerir que asma nessa população de baixo nível sócio-econômico esteja relacionada a vários estímulos ambientais (alguns diferentes dos encontrados em países mais desenvolvidos) além de uma história de predisposição familiar para asma. Fatores que possam proteger o desenvolvimento de sibilância ou asma, ou ainda atopia deverão ser estudados mais detalhadamente no futuro. Moradia em zona pobre conferiu proteção para sibilância aos 10 anos indicando

que em próximos estudos deveríamos coletar informações mais detalhadas com relação a estes fatores.

UNITERMOS

ISAAC; ASMA ; ATOPIA; CRIANÇAS; FATORES DE RISCO.

SUMMARY

- **Objective:** To determine risk factors associated with wheezing in children studying in the school of the city of Uruguaiana, RS.

 - **Methods:** This is a cross-sectional study with children from the third and fourth school years from public schools, living in the urban area of a small city of poor income of Rio Grande do Sul, Brazil. A representative sample of this population of children was randomly sampled and parents or family representatives answered to a questionnaire applied by interviewers, with questions on asthma, wheezing, personal, or environmental family risk factors (based on the ISAAC questionnaire – International Study of Asthma and Allergies in Childhood). A random sub sample of children had stool samples collected for parasitological diagnosis (3 samples of stools per child with the methods of Ritchie, Kato-Katz and Baermann) and was also tested with skin prick tests for common environmental allergens (6 allergens, with tests from ALK, Spain).

 - **Results:** The sampled children (n=1982) with a mean age of 10.1 years had a prevalence of active wheeze (in the past 12 months) of 25,7% and of 12,6% for asthma ever in life. Almost 90% of the population lived in a poor area of the city, with low maternal level of education (75,7% had less than 8 years of formal education) and a third of the subjects exposed to maternal smoking. Contact with animals was frequent in the first year of life or at the time of the interviews. Factors that were significantly associated with active wheeze in the bivariate analysis were: maternal history of asthma (OR=3.3 95%CI 2.4 - 4.7), eczema diagnosed before age 2 years (OR= 2.5 95%CI 1.4 - 4.7), prematurity (OR=1.7 95%CI 1.2 - 2.3), maternal smoking during pregnancy (OR=1.5 95%CI 1.2 - 1.9), maternal smoking at age 10.1 (OR= 1.4 95% CI 1.1 - 1.7), humid housing (OR=2.0 95% CI 1.6 - 2.4), history of parasites (OR= 1.7 95%CI 1.4-2.0), contact with cats (OR=1.2 95%CI 1.0 - 1.5). To live in a poor are of town (OR=0.7 95%CI 0.5 - 0.9) was inversely associated with active wheeze, as well as having had contact with dog in the first year of life (OR=0.8 95%CI 0.7 - 1.0). In the multivariate analysis family history of asthma, eczema before age 2 years, being born premature, history of parasite infections, house with molds or humidity, maternal smoking and
-

contact with cats at the age of the survey were independent and significantly associate with active wheeze. Living in a poor are of town was also independently and inversely associated with active wheezing (OR=0.6 95%CI 0.5 - 0.9).

In the sub sample tested (n=411) 11.7% of the children had at least one positive skin tests, and 49.6% had at least one diagnostic test for intestinal parasites. A total of 33.3% of the children had positive tests for helminths or giardia.

- **Conclusions:** Family history of asthma, eczema in the first years of life, prematurity, history of parasitic disease, maternal smoking, house with molds or humidity, or contact with cats at the time of the survey were all risk factors found associated with wheezing at mean age 10.1 in students in Uruguaiana, RS. Living in a poor area of town was found protective to the development of wheezing at age 10 years. This findings and the fact that a very low percent of children has positive skin tests suggest that wheezing in this population is related to a variety of risk factors. Prevalence of atopic disease is very low in this population, and even though it was not possible to confirm the hypothesis that atopy was not significantly associated with wheezing we can suggest that asthma in this population of low socio-economic level is related to a variety of environmental stimuli (some different than what is found in more developed countries) in conjunction with a family predisposition for asthma. Factors that might protect the development of wheezing or asthma, or even atopy will be studied in more detail in the future. Living in a poor area of town conferred protection to wheezing at age 10, thus suggesting that in the next studies we should collect more detailed information related to these factors.

KEY WORDS

ISAAC; ASTHMA; ATOPIC; CHILDHOOD, RISK FACTORS.

10.1 INTRODUÇÃO

As patologias alérgicas são um dos principais problemas de saúde das sociedades modernas, e dentre estas a asma destaca-se como a mais comum das doenças crônicas da infância. ¹ A asma está associada a altas taxas de hospitalização, consultas em serviços de emergência, com importante morbidade e grande impacto nos sistemas públicos de saúde.²

Apesar do grande avanço nos conhecimentos de muitos aspectos relacionados com essas patologias, estudos epidemiológicos recentes documentaram um aumento da prevalência das doenças alérgicas em todo o mundo. O entendimento, porém, de seus mecanismos causais ou associativos ainda são tema central de pesquisa na área, principalmente pelas características multifatoriais da enfermidade.³

Estudos realizados em diferentes partes do mundo têm levado em consideração dois fatos preponderantes quando se estudam aspectos epidemiológicos da doença: a) o importante aumento na prevalência das doenças alérgicas (i.e. asma, rinite e dermatite atópica) nos últimos 30-40 anos, principalmente em países industrializados (mudanças temporais) e b) as enormes variações de prevalência entre países ou áreas, ainda que em áreas geograficamente adjacentes (variação espacial).⁴

Estes achados têm sido explicados pelas melhorias das condições de vida e saúde acontecidas nos últimos anos, nos países industrializados. Programas mais eficientes de saúde pública, maior cobertura vacinal, melhoria nos hábitos de higiene, acesso à água

potável, maior uso de antibióticos, diminuição do tamanho das famílias e redução da exposição a infecções nos primeiros anos de vida são fatores que parecem estar relacionados à maior prevalência desse grupo de doenças⁵.

Devido à importância clínica das diferenças da epidemiologia das doenças alérgicas nas últimas décadas nos países desenvolvidos e em desenvolvimento torna-se necessário o estudo dos fatores relacionados a essas discrepâncias de prevalência.

Existe, atualmente, um grande interesse na hipótese de que a baixa prevalência de asma e outras doenças alérgicas, observadas nas sociedades rurais dos trópicos, poderia ser atribuída, ao menos em parte, ao efeito protetor das infecções parasitárias.⁶

As parasitoses são provavelmente as mais prevalentes e persistentes de todas as infecções em crianças na maioria das regiões dos trópicos.⁷ Estima-se que 1,4 bilhões de pessoas, em todo o mundo, estão infectadas por *Ascaris lumbricoides*, 1,2 bilhão por *Ancylostoma Duodenalis* e *Necator americanus* e 1 bilhão por *Trichiuris Trichiura*.⁸

Em comunidades onde prevalecem a pobreza e o baixo nível de saneamento, muitos indivíduos albergam mais que uma espécie de parasita freqüentemente durante a maior parte de suas vidas. Nessas áreas as infecções por helmintos são adquiridas muito cedo na vida, estando associadas à desnutrição, atraso no crescimento e do desenvolvimento cognitivo.⁹

Importantes estudos foram realizados na África^{10,11,12} China¹³ e América do Sul^{14,15} usando uma combinação de parâmetros para avaliar alergia e asma em relação ao diagnóstico de parasitoses. Muitos desses estudos observaram resultados controversos,

com alguns demonstrando a associação inversa entre infecção por helmintos e reação positiva a testes cutâneos a alergenios ambientais ^{11,16} ou ainda, outros demonstrando associações positivas. ¹³

As infecções por helmintos estão associadas ao desenvolvimento de resposta imune caracterizada por uma produção de citocinas de perfil Th2, resultando em produção de níveis elevados de IgE e eosinofilia, semelhantes aos encontrados em asma e outras doenças atópicas.⁹ Embora as infecções por helmintos e as doenças alérgicas tenham respostas imunológicas similares, as manifestações clínicas com relação à hipersensibilidade imediata e inflamação, claramente os mecanismos intrínsecos, não são os mesmos.

Nos países industrializados o risco para reação positiva os testes cutâneos é alto, principalmente na presença de IgE específica para antígenos inaláveis, atingindo prevalências que variam de 30 a 40%.¹⁷ Em países com nível de desenvolvimento mais baixo, a presença de testes cutâneos positivos a aeroalergenios ambientais comuns pode ser menor que a dos países desenvolvidos. Em populações com melhores índices de desenvolvimento, há uma forte associação entre asma e atopia (testes cutâneos positivos)¹³, e embora existam alguns poucos dados sugerindo que esta associação não esteja presente em populações de baixa renda, há poucos trabalhos explorando essas relações mais a fundo ^{7,18,19}.

Considerando que a sensibilização alérgica é um forte fator de risco para asma na maioria dos países desenvolvidos, a aparente associação inversa entre testes cutâneos

positivos e parasitose na população dos trópicos, e seu impacto na asma, certamente merece investigação.²⁰

Uma outra gama de fatores de risco que induzem ou protegem o desenvolvimento de asma ou atopia devem também ser estudados quando se investiga estas doenças²¹. Em países desenvolvidos, há uma significativa associação entre asma e atopia, mediada por história familiar de asma²². Outros fatores, como prematuridade²³, fumo durante a gestação²⁴ e nível sócio-econômico mais elevado^{1,3} também estão relacionados à asma.

Infecção por Vírus Sincicial Respiratório, que ocorre nos primeiros anos de vida, também foi relacionada a sibilância na infância, independente de atopia²⁵.

Por outro lado, contato com animais no início da vida²⁶, e a presença de infecções nos primeiros anos de vida, freqüentemente são fatores de proteção importante para sibilância ativa³.

Levando em conta estes dados previamente publicados e a complexidade dessas relações, podemos sugerir de que grande parte da asma em populações de baixa renda nos países em desenvolvimento não estaria relacionada a atopia, mas sim relacionada a fatores ambientais que alteram a resposta pulmonar e imunológica.

Através desse estudo transversal em uma população de escolares na cidade de Uruguaiana RS, testamos a hipótese de que sintomas de sibilância nesta amostra, predominantemente de baixa renda apresentam prevalência elevada, semelhante ao achado de outras cidades (seja em países desenvolvidos ou não). Os mecanismos

responsáveis pelo bloqueio de atopia e indução deste tipo de sibilância não-alérgica, nessa população, estariam associados a outros fatores de risco, mas não necessariamente a atopia.

10.2 MÉTODO

Área e População do Estudo

A cidade de Uruguaiana tem aproximadamente 110.000 habitantes e uma economia baseada em agroindústria, pecuária, agricultura e serviços. A população é estável, e a maioria apresenta renda familiar baixa. Um percentual alto dos domicílios da cidade não dispõe de cobertura de saneamento básico e de esgotos, num levantamento realizado no ano 2000, numa amostra representativa da população, foi encontrado que somente 30% das casas analisadas tinham rede de esgoto mista (esgoto cloacal e pluvial) e fossa séptica.²⁷ As quatro estações do ano são bem definidas, e no outono e inverno há alta frequência de atendimentos médicos por doenças respiratórias da infância.

O levantamento de dados deste estudo foi realizado na cidade de Uruguaiana, RS. A população de interesse foi constituída por crianças de terceiras e quarta séries do ciclo básico, estudantes de escolas públicas, estaduais e municipais. Do total de crianças matriculadas em escolas públicas nessas séries (n=3.049) no ano de 2003, uma amostra representativa foi selecionada para participar deste estudo. Foi realizado um sorteio das escolas, até que uma total aproximado de 2000 crianças fosse incluído (método por amostra de *cluster*). As escolas sorteadas contribuíram com a totalidade de seus alunos nesta série escolar. Estes alunos responderam a um questionário específico de asma e outras doenças alérgicas, bem como sobre possíveis fatores de risco associados. O

número total de questionários preenchidos completamente foi de n=1982. Desse total de crianças, uma subamostra ainda representativa da população geral, foi selecionada aleatoriamente (também por *cluster* escolar) para realizar exames parasitológicos de fezes e testes cutâneos a alérgenos ambientais comuns.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do RS. Todas as crianças envolvidas no projeto, através de seus pais ou responsáveis, foram apresentados a um termo de consentimento livre e informado que foi lido e assinado (Anexo I).

Questionários

Foi utilizado o questionário estandardizado do estudo ISAAC-fase II (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) previamente validado para aplicação no Brasil²⁸. O questionário foi traduzido da versão original em inglês, para o português. Essa tradução foi verificada por uma pessoa fluente na língua, independente do estudo, e após, novamente contra-vertido ao inglês para checar a verossimilhança dos termos. A seguir o questionário foi testado por profissionais familiarizados com este tipo de estudo. A seguir, o questionário foi testado em uma pequena população que serviu como estudo piloto. O questionário encontra-se disponível no Anexo II.

Esse questionário identifica dados de história atual e pregressa das crianças e os possíveis fatores de risco conhecidos por induzir ou proteger o desenvolvimento de asma ou alergia.

Pesquisadores treinados na metodologia de coleta de dados, através de questionários, entrevistaram os pais ou responsáveis das crianças que participaram do estudo. As duas trabalhadoras de campo realizaram as entrevistas nas escolas, onde se reuniram com os pais. Quando esses não puderam comparecer à escola, as entrevistas foram realizadas nos domicílios das crianças.

Exames Parasitológicos de Fezes

Do total de escolares que responderam aos questionários, foram sorteadas novamente as escolas que realizariam os testes cutâneos e a coleta de fezes, correspondendo aos alunos de 05 escolas do total de 25 escolas estudadas.

Foram coletadas três amostras de fezes para exame parasitológico de cada aluno da subamostra, sendo empregadas três técnicas de investigação de parasitas, todas as amostras foram analisadas pelo mesmo profissional de laboratório.

1º técnica Método de Ritchie: Pesquisa-se com esse método: ovos de *Ascaris lumbricoides*, *Trichiuris trichiura*, *Ancylostomidae*, *Hymenolepis nana*, *Hymenolepis diminuta*. É também muito empregado para a pesquisa de ovos de *Schistosoma mansoni*. Esse método é baseado na centrifugação em formol-éter.

2º técnica Método de Baermann: é destinado à extração de larvas do solo, porém vários autores adaptaram-no à pesquisa de larvas de *Strongyloides stercoralis* em fezes humanas.

3º técnica Kato-Katz Quantitativo para ovos de helmintos: permite revelar todos os ovos de helmintos que são encontrados nas fezes; os de *Ascaris*, *Schistosoma*, Ancilostomídeos, *Trichuris*, *Taenia* e mais raramente os de *Enterovius Vermicularis* e *Strongyloides*. O método Kato-Katz é muito sensível, fácil de ser executado, relativamente barato, é ainda fornece dados qualitativos e quantitativos.

Para este estudo, a variável parasitose foi definida como a presença de ao menos um exame positivo (independente da técnica utilizada) para helmintos ou giardiase. Na presença de amebíase (*Entamoeba coli*) foi considerada como parasita não patogênico.

Testes Cutâneos

No mesmo subgrupo que realizou exames parasitológicos, foram aplicados testes cutâneos para seis alergenios ambientais comuns (*Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*, grupo de gramíneas, fungos, pêlo de gato e pêlo de cachorro) para identificação de alergia. Os extratos e as soluções de controle foram fornecidos pelo laboratório ALK, sendo estes extratos alérgicos altamente padronizados. Existe um ritmo circadiano na definição do tamanho da reação cutânea aos alergenios e à histamina, por isso esses testes foram realizados durante o período da

manhã (das 8 às 13h). As aplicadoras dos testes (duas testadoras) foram treinadas e seus procedimentos validados conforme padronização estabelecida pelo protocolo do estudo ISAAC-fase II.

A leitura era feita usualmente após 15 minutos, com o edema e o eritema medidos em milímetros com uma régua transparente, e comparados com os controles positivos e negativos. O contorno de cada reação foi marcado com uma caneta de filtro fino e a medida da reação foi feita através da soma do maior diâmetro da pápula com o tamanho vertical a este maior diâmetro, dividido por dois. A definição de teste cutâneo positivo para cada alérgeno era de pápula $\geq 3\text{mm}$ ((diâmetro maior – diâmetro menor)/2) - controle negativo). Sujeito atópico foi definido como criança que apresenta ao menos um testes cutâneo positivo para algum dos alérgenos testados.

10.3 CÁLCULO AMOSTRAL

Para cálculo do tamanho da amostra e poder do estudo levou-se em conta as proporções de sibilância ativa em relação à proporção prevista de atopia (teste cutâneo positivo) e de parasitose (ao menos um teste positivo). Para uma prevalência prevista de sibilância de 20%, um poder de 80 % e um nível de significância de 5%, foi calculada uma amostra mínima de 600 crianças. O total de 2000 crianças foi definido para a inclusão dos dados do estudo de Uruguaiana com o restante dos dados internacionais do ISAAC (visando estudo de fatores de risco de asma grave) ^{29,30}

10.4 RESULTADOS

Descrição da população

De um total de 3054 crianças com 9-12 anos incompletos, em 36 escolas do município de Uruguaiana RS, foram sorteadas 25 escolas para que seus alunos respondessem ao questionário (n=2005). Desse total, 1982 pais ou responsáveis responderam aos questionários completos, representando 98,8% (1982/2005) da população alvo (ver Figura 2).

Crianças que estavam fora da idade limite definida de 9 a 12 anos incompletos e que freqüentavam as salas de aula sorteadas foram incluídas no estudo (n=92). Os dados de questionário foram coletados no período de março de 2003 a janeiro de 2004. Os dados de testes cutâneos e exames parasitológicos de fezes foram coletados de março a setembro de 2004.

ALUNOS 9-12 ANOS MATRICULADOS EM ESCOLA PÚBLICAS Nº total de escolas públicas no município de Uruguaiana = 36
Nº total de crianças matriculadas nas escolas sorteadas no ano de 2003 (cluster de escolas) n = 2005 Nº de escolas que fazem parte do estudo = 25
População que respondeu ao questionário completamente n = 1982
Subamostra de crianças sorteadas das 2005 que realizaram EPF e Testes Cutâneos n = 411 (5 escolas)

Figura 2- Desenho e população do estudo

As características da população que participou do estudo encontram-se descritas na Tabela 1.

A idade média das crianças era de 10,1 (\pm 0,76) anos (\pm D.P.), com a idade mínima de 8,2 anos e a máxima de 13,2 anos. A população definida para o estudo encontrava-se nas principalmente nas 3ª. e 4ª. séries do ensino básico fundamental. O nível de escolaridade médio das mães das crianças era de 6,6 (\pm 2,9) anos (\pm D.P.), sendo que a grande maioria tinha menos de oito anos de escolaridade (Tabela 1). Para fins desse estudo escolaridade baixa foi definida como menos de oito anos de frequência escolar. (Ensino Fundamental Incompleto).

A maioria das crianças nasceu a termo e com peso de nascimento maior de 2500g (Tabela 1).

Tabela 1 - Análise descritiva: características da população estudada.

Características da população	n/N total (1982) (%)
Sexo Masculino	982/1982 (50,1)
Peso Nascimento	
> 2500	1736/1920 (90,4)
< 2500	184/1920 (9,6)
Gestação a Termo	1713/1902 (90,0)
Amamentação \geq 6meses	1705/1971 (86,5)
Prematuridade	189/1902 (9,9)
Escolaridade materna	1501/1982 (75,7)
\leq 8anos	
Fumo Materno atual	624/1978 (31,5)
Fumo Materno - gestação	451/1979 (22,8)

* N total varia de acordo com o número de sujeitos que responderam a questão.

Um total de 9,6% das crianças nasceu ao menos três semanas antes da data prevista para o parto e foram considerados, para os fins desse estudo, prematuros. Mais de 80% das crianças foram amamentadas ao peito por período superior a seis meses. Quase um terço das mães fumavam no primeiro ano de vida ou ainda fumavam á época das entrevistas (Tabela 1).

Somente 5,8% das crianças moravam em área rural, enquanto a grande maioria (84%) morava em zona urbana pobre (“bairro com poucos parques e praças”) (Tabela 2).

Tabela 2 - Descrição das variáveis ambientais da população de crianças em estudo

Fatores de Risco Ambientais	n/N total (1982)	(%)
Vive em área pobre (bairro com poucas melhorias e zona rural)	1777/1976	(89,9)
Umidade casa – atual	893/1981	(49,2)
Umidade casa – 1º. Ano	694/1974	(35,2%)
Mofa casa – atual	806/1981	(40,7%)
Mofa casa – 1º. Ano	622/1972	(31,4%)
Frequêntou Creche	1663/1982	(83,9)
Contato com cachorro – atual	1596/1977	(80,7)
Contato com cachorro - 1º ano	1210/1976	(61,0)
Contato com gato - atual	717/1974	(36,2)
Contato com gato - 1º ano	508/1973	(25,7)
Contato com vaca/ porco/galinha - atual	204/1974	(10,3)
Contato com vaca/ porco/galinha - 1ºano	142/1974	(7,2)
Historia de verminose	974/1979	(49,2)

Somente uma décima parte da população vivia em zona urbanizada, com melhores padrões de qualidade de vida (parques e praças). Para a presente análise dos dados, definimos a variável “área pobre” para a população que vive em zona rural ou em bairros com poucas melhorias. Houve resposta positiva em quase metade das casas para a presença de umidade (“manchas de umidade no teto ou paredes da casa”) na casa ou de presença de mofo ou fungos (“na parede ou teto”). O contato com animais mostrou ser altamente freqüente nessa população (Tabela 2). A maioria das crianças teve contato com cachorros no primeiro ano de vida ou à época das entrevistas. Um terço das crianças tem ou teve no primeiro ano de vida, contato com gatos, e poucas crianças convivem próximos a animais de granja (vacas, porcos, galinhas, etc).

A pergunta sobre se a criança apresentou verminose, alguma vez na vida, apresentou resposta positiva em 49,2% das entrevistas.

Sibilância/Asma e Alergias

Os resultados dos questionários indicam uma prevalência de sibilância nos últimos 12 meses (sibilância ativa) de 25,7%, sendo que quase metade da população respondeu positivamente à pergunta sobre sintomas de sibilância alguma vez na vida (Tabela 3).

O número de crianças com mais de quatro crises de sibilância ao ano foi pequeno (5,3%), bem como o marcador de crises severas (“... chiados no peito têm sido

tão graves que seu filho não consegue dizer duas palavras seguidas sem que tenha que parar para respirar?") que mostrou prevalência de 5,8%. Asma alguma vez na vida foi respondida positivamente para 12,6% das crianças do estudo. Apenas 41 crianças tinham história positiva para eczema iniciada antes dos 2 anos de idade (2,1%) e 14,1% apresentavam história de lesões intermitentes de pele nos últimos 12 meses.

Tabela 3 - Sintomas de asma, sibilância ou alergias na população estudada;

Variáveis relacionadas à asma/sibilância	n/N total %
Sibilância alguma vez na vida	890/1982 (44,9)
Sibilos nos últimos 12 meses	510/1982 (25,7)
Nº de crises /episódios nos últimos 12 meses	
0-3 crises	1487/1982 (75)
1-3 crises	365/1982 (18,4)
4-12 crises	106/1982 (5,3)
>12 crises	24/1982 (1,2)
Acorda à noite com chiado	
<1noite/semana	220/1982 (11,1)
>1noite/semana	178/1982 (9,0)
Não consegue dizer 2 palavras (sibilância severa)	115/1982 (5,8)
Asma alguma vez na vida	250/1969 (12,6)
Sibilos com exercício nos últimos 12 meses	340/1967 (17,3)
Tosse seca sem gripe ou resfriado	754/1977 (9,0)
História materna de asma	149/1959 (5,5)
História paterna de asma	108/1959 (7,5)
Eczema diagnosticado < 2 anos	41/1982 (2,1%)
Problemas de pele últimos 12 meses	279/1982 (14,1%)

Fatores relacionados a sibilância ativa ou à asma alguma vez na vida

Um total de 1982 crianças foi incluído no estudo e seus responsáveis responderam ao questionário completo de doenças alérgicas e possíveis fatores de risco pessoais e ambientais. História materna de asma é o mais significativo fator de risco associado à sibilância ativa ou asma alguma vez na vida, sendo que os filhos de mães asmáticas apresentam três vezes mais risco de sibilância que os filhos de não-asmáticas ($p \leq 0,001$) e cinco vezes mais risco para asma alguma vez na vida (Tabela 4). Nível de escolaridade materna mais baixo (menos de oito anos na escola) não estava associado à asma ou à sibilância ativa, mas é marginalmente associado com uma relação inversa. Sinais de eczema que apareceram antes dos dois primeiros anos de vida estavam significativamente associados a sibilância ativa ($p < 0,01$). História materna de fumo à época da entrevista ($p \leq 0,001$) ou durante a gravidez ($p \leq 0,001$) também estavam significativamente associados a sibilância ativa ou à asma alguma vez na vida. (Tabela 4).

Tabela 4 – Análise Bivariada: Frequência e *Odds Ratio* (OR) com IC 95% (Intervalo de Confiança de 95%) para fatores de risco pessoais ou familiares em relação a sibilância nos últimos 12 meses ou asma alguma vez na vida.

Fatores de risco pessoais e familiares	Sibilância últimos 12 meses N+/N total da variável (% pos) OR (95% IC)	Asma alguma vez vida N+/N total da variável (% pos) OR (95% IC)
Sexo masculino	255/993 (25,7%) 1,0 (0,8-1,2)	136/989 (13,8%) 1,2 (0,9-1,6)
Escolaridade Materna <8 anos	400/1501 (26,6%) 0,8 (0,6-1,0)	191/1488 (12,8%) 0,9 (0,7-1,3)
Amamentação >6 meses	427/1705 (25,0%) 0,7 (0,6-1,0)	208/1693 (12,3%) 0,8 (0,5-1,1)
Prematuridade (<3 semanas após data prevista)	67/189 (35,4%) 1,7 (1,2-2,3)*³	33/189 (17,5%) 1,5 (1,0-2,3)*³
Mãe fumante (atual)	190/624 (30,4%) 1,4 (1,1-1,7)*³	147/451 (32,6%) 1,6 (1,2-2,1)*³
Mãe fumante (gravidez)	147/451 (32,6%) 1,5 (1,2-1,9)*³	71/447 (15,9%) 1,4 (1,0-1,9)*¹
História Materna de Asma	76/149 (51%) 3,3 (2,4-4,7)*³	57/149 (38,3%) 5,2 (3,6-7,5)*³
Eczema diagnosticado antes dos 2 anos idade	19/510 (3,7%) 2,5 (1,4-4,7)*²	7/250 (2,8%) 1,4 (0,6-3,2)

*¹ p≤0,05 *² p≤0,01 *³ p≤0,001

Obs: O número total de crianças incluídas em cada uma das Análises Bivariadas pode variar por ocasional falta de informações (N total=1982). Teste de qui-quadrado para análises bivariadas foi utilizado nos cruzamentos acima.

Uma série de perguntas relativas a fatores do meio ambiente da criança foram respondidas por pais ou responsáveis. Os fatores de risco mais importantes relacionados à sibilância ativa ou à asma são descritos aqui (Tabela 5).

Crianças moradoras em área rural periférica da cidade ou em bairros sem parques e praças (variável: área pobre) apresentaram menor risco de sibilância ativa quando comparadas a crianças moradoras de área urbana com melhoramentos ($p \leq 0,05$). As crianças com história positiva para umidade ou com presença de mofo no domicílio (atualmente ou no primeiro ano de vida) também apresentavam risco de sibilância recente duas vezes maior que as não expostas a esses fatores ambientais ($p \leq 0,001$). Presença de história positiva para verminose alguma vez na vida estava associada significativamente a sibilância ativa (quase duas vezes maior risco de sibilância comparado aos não parasitados, $p \leq 0,001$), mas não à asma alguma vez na vida. Contato com cachorro no primeiro ano de vida da criança ou à época da entrevista mostrava associação inversa (proteção) e significativa com asma alguma vez na vida. A associação com sibilância ativa foi inversa para quem tinha contato com cachorro no primeiro ano de vida ($p \leq 0,05$). O contato com animais de granja (vaca, cavalo ou porco) à época das entrevistas estava significativamente associado à maior prevalência de asma alguma vez ($p \leq 0,001$) ou a sibilância ativa ($p \leq 0,01$). O contato com gatos quando da entrevista, mas não no primeiro ano de vida, estava associado a sibilância ativa ($p \leq 0,05$).

Tabela 5 – Análise Bivariada: Frequência e *Odds Ratio* (OR) com IC 95% (Intervalo de Confiança de 95%) para fatores de risco ambientais em relação a sibilância nos últimos 12 meses ou asma alguma vez na vida. Fatores podem estar presentes à época da entrevista (atual) ou no primeiro ano de vida (1º ano)

Fatores de risco Ambientais	Sibilância últimos 12 meses N+/N total da variável (% pos) OR (95% IC)	Asma alguma vez N+/N total da variável (% pos) OR (95% IC)
Mora em área pobre (atual)	445/1777 (25%) 0,7 (0,5-0,9)*¹	219/1764 (12,4%) 0,8 (0,5-1,1)
Creche	417/1663 (25,1%) 0,8 (0,6-1,0)	205/1653 (12,4%) 0,8 (0,6-1,2)
Casa úmida (atual)	293/893 (32,8%) 2,0 (1,6-2,4)*³	148/891 (16,6%) 1,9 (1,4-2,5) *³
Casa úmida (1ºano)	239/694 (34,4%) 2,0 (1,6-2,4) *³	116/692 (16,8%) 1,7 (1,3-2,3)*³
Mofa (atual)	253/806 (31,4%) 1,6 (1,3-2,0)*³	127/804 (15,8%) 1,5 (1,2-2,1)*³
Mofa (1ºano)	198/622 (31,8%) 1,6 (1,3-1,9)*³	99/620 (16,0%) 1,5 (1,2-2,1)*²
História de Verminose	299/974 (30,7%) 1,7 (1,4-2,0)*³	132/969 (13,6%) 1,2 (0,9-1,5)
Cachorro (1ºano)	293/1210 (24,2%) 0,8 (0,7-1,0)*¹	128/1200 (10,7%) 0,6 (0,5-0,8)*³
Cachorro (atual)	401/1596 (25,1%) 0,8 (0,6-1,1)	188/1586 (11,9%) 0,7 (0,5-0,9)*²
Gato (1ºano)	142/717 (28,6%) 1,1 (0,9-1,4)	67/507 (17,6%) 1,1 (0,8-1,4)
Gato (atual)	205/717 (28,6%) 1,2 (1,0-1,5)*¹	97/716 (13,5%) 1,1 (0,8-1,5)
Vaca, porco ou cavalo (1º ano)	45/509 (8,8%) 1,4 (0,9-2,0)	21/142 (14,8%) 1,2 (0,7-1,9)
Vaca, porco ou cavalo (atual)	68/204 (33,3%) 1,5 (1,1 –2,0) *²	36/204 (17,6%) 1,5(1,1-2,3) *¹

*¹ p≤0,05 *² p≤0,01 *³ p≤0,001

Obs: O número total de crianças incluídas em cada uma das Análises Bivariadas pode variar por ocasional falta de informações (N total=1982). Teste de qui-quadrado para análises bivariadas foi utilizado nos cruzamentos acima.

A análise de regressão logística multivariada (Tabela 6) para os principais fatores de risco (variáveis de confusão) possivelmente associados com sibilância ativa mostrou que as seguintes variáveis apresentavam associação significativa: mãe asmática, nascimento três semanas antes da data prevista para o parto (prematividade), morador em casa com sinais de mofo, mãe fumante, contato com gato aos 10 anos, sinais de eczema antes dos 2 anos de idade e diagnóstico de verminose alguma vez na vida. Crianças que moravam nas áreas mais pobres ou em zona rural apresentaram menor risco de desenvolver sibilância que as crianças moradoras de áreas urbanas mais desenvolvidas da cidade. O fato de ter contato com cachorro no primeiro ano de vida também é fator de proteção a sibilância ativa. Todos estes fatores foram controlados, também para as variáveis: idade, sexo e nível de escolaridade materno.

Tabela 6 – Análise Multivariada: *Odds ratios* (OR) e intervalos de confiança de 95% (IC 95%) para sibilância ativa (sintomas nos últimos 12 meses) das crianças estudadas, em relação a fatores de risco clássicos ou com associação significativa na análise bivariada (Regressão logística multivariada). N total de sujeitos incluídos nesta análise/ N total = 1882/1982.

Fatores de Risco	Sibilância ativa Odds Ratio	IC 95%
História materna de asma	3,1	2,2 – 4,5 ^{*3}
Eczema antes dos 2 anos	2,0	1,0 – 4,0 ^{*1}
Prematuridade	1,6	1,3 – 2,2 ^{*2}
História de Verminose	1,6	1,3 – 2,0 ^{*3}
Casa com mofo (atual)	1,4	1,1 – 1,8 ^{*3}
Mãe fumante (atualmente)	1,3	1,1 – 1,7 ^{*2}
Contato com gato (atualmente)	1,3	1,1 – 1,6 ^{*1}
Vive em área pobre da cidade	0,6	0,5 – 0,9 ^{*2}
Escolaridade materna < 8 anos	0,9	0,7 – 1,1
Gênero (sexo masculino)	1,0	0,8 – 1,2
Idade	0,9	0,8 – 1,1

*¹ $p \leq 0,05$ *² $p \leq 0,01$ *³ $p \leq 0,001$

Subamostra com testes cutâneos e exames parasitológicos de fezes (n=411)

Testes cutâneos

Uma amostra de 411 crianças, representativa do total que respondeu aos questionários, realizou testes cutâneos para *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*, grupo de gramíneas, fungos, pêlo de gato e pêlo de

cachorro. Características socioculturais, e de prevalência de asma neste subgrupo não é significativamente diferente da população total estudada (n=1982). A prevalência de positividade de testes cutâneos (diâmetro ≥ 3 mm), para qualquer um dos alérgenos testados foi de 11,7% (Tabela 7). *D. Pteronissinus* foi o alérgeno mais encontrado nesta sub-população, seguido por *D. Farinae*.

Tabela 7 - Testes Cutâneos (N total= 411). Foi considerado teste positivo quando a soma dos diâmetros menores e maiores dividido por dois (menos o controle negativo) foi maior ou igual a 3 mm.

Alergenos	n	%
<i>D. Pteronissinus</i>	38	(9,2)
<i>D. Farinae</i>	25	(6,1)
Pêlo de Gato	4	(1,0)
Alternaria (fungo)	1	(0,2)
Mistura de Gramíneas	7	(1,7)
Mistura de Árvores	2	(0,5)
Qualquer teste positivo	48	(11,7)

A prevalência de sibilância nos últimos 12 meses na subamostra de 411 crianças que realizaram testes cutâneos foi de 33,1% (n= 136/411). Esta prevalência não é significativamente diferente da observada no grupo total de crianças que responderam aos questionários, ou seja, 25,7% (n=1982). A maioria das crianças com resposta positiva a "chiado" (sibilos) nos últimos 12 meses (107/136, 78,7%) não é atópica (testes cutâneos negativos). O risco (odds ratio) para sibilância dos sujeitos com teste cutâneo positivo é 3,6 (IC 95% 1,9 – 6,8) vezes maior do que para os indivíduos com teste cutâneo negativo.

Exames Parasitológicos de Fezes

Na mesma amostra de 411 crianças, que realizou testes cutâneos, foram examinadas amostras de fezes para diagnóstico de *Amebas*, *Giardia* e helmintos. Se considerarmos a soma dos diferentes parasitas (patogênicos e não-patogênicos), quase metade das crianças estava infectadas (204/411, 49,6%). Um terço das crianças examinadas mostraram infecção parasitária por *Giardia* ou outros helmintos (Tabela 8). As *Amebas*, de característica patogênica (*Entamoeba histolytica*) e as não patogênicas (*Entamoeba coli*) estavam positivas em 28% (110/410) das crianças testadas. Os parasitas de maior prevalência foram *Ascaris lumbricoides*, *Giardia lamblia* e *Trichiurus trichiura* (Tabela 8).

Com relação às crianças que realizaram exames parasitológicos de fezes (n=411), não se observou associação significativa entre exame positivo (para qualquer parasita) e sibilância nos últimos 12 meses. Quando a análise foi realizada individualmente para cada um dos parasitas detectados, somente a presença de exames positivos para *Giardia lamblia* estava associada significativamente à sibilância nos últimos 12 meses com OR= 1,7 (IC 95% 1,0 – 3,1), $p \leq 0,05$.

A relação entre parasitose (exame positivo para qualquer parasita) e atopia (teste cutâneo positivo) não mostrou associação significativa.

Tabela 8 - Exames Parasitológicos de Fezes positivos para Amebas, giárdia e helmintos em qualquer uma das técnicas de diagnóstico utilizadas (Kato –Katz, Ritchie, Baermann, em uma amostra de 411 crianças)

Parasita	n	%
<i>Giárdia lamblia</i>	54	(13,1)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	67	(16,3)
<i>Trichiuris trichiura</i>	31	(7,5)
<i>Enterobius vermicularis</i>	11	(2,7)
<i>Entamoeba hystolítica</i>	37	(9,0)
<i>Entamoeba coli</i>	80	(19,5)
<i>Hymenolepis nana</i>	13	(3,2)
<i>Taenia solium</i>	7	(1,7)
<i>Strongiloides estercoralis</i>	3	(0,7)
Positivo para helmintos ou <i>Giardia</i>	137	(33,3)
Positivo para qualquer parasita	204	(49,6)

10.5 DISCUSSÃO

Os principais resultados do estudo enfatizam que vários fatores, de forma independente, estão associados a sibilância ativa. História materna de asma, eczema antes dos dois anos de idade, prematuridade, mãe fumante, história de verminose, contato atual com gato ou morar em casa com mofo (ou umidade) são importantes fatores de risco para sibilância ativa. Ao contrário, o fato de morar em uma área pobre da cidade e também ter contato com cachorro no primeiro ano de vida (este só na análise bivariada) são fatores inversamente associados a sibilância ativa.

Estes achados na população de baixo nível de desenvolvimento, encontrada na cidade de Uruguaiana, reforçam, mais uma vez, o aspecto multifatorial desse achado clínico de sibilância na infância.¹ Para analisar esses resultados, devemos levar em consideração que a asma é uma condição heterogênea relacionada a uma complexa carga genética, que interage com diferentes fatores de risco como atopia, eczema, meio ambiente propício, exposição a cigarro, ou nível de educação materna.⁴

Um conceito importante para o melhor entendimento dessa síndrome clínica na infância é de que a associação entre asma e atopia não implica que estas sejam a mesma doença. Achados recentes em estudos feitos na África^{10,11,12} e na América Latina^{7,15} indicam existir uma dissociação entre asma (ou seus sintomas clínicos) e atopia (testes cutâneos positivos). Embora nosso estudo não tenha ainda dados definitivos de testes cutâneos para toda a população alvo, nossas informações parciais sugerem fortemente que nessa população estudada a prevalência de atopia é extremamente baixa

(aproximadamente 12%), diferente de dados de sociedades mais desenvolvidas que apresentam prevalências que variam de 30 a 80%.¹⁷

Este fato é ainda mais significativo quando se observa que a prevalência de sibilância na população aqui estudada é muito elevada 25,7%. Em sociedades mais desenvolvidas há uma associação significativa entre asma/sibilância e atopia, principalmente aos 10 anos de idade.¹⁷

Vários fatores podem contribuir para a alta prevalência dos sintomas de sibilância, enquanto que outros mediadores podem estar associados à baixa prevalência de atopia³¹. Um estudo recente de Lau e colaboradores³² indica que os fatores de risco para asma e atopia são diferentes. Dependendo da combinação de predisposição genética associada a determinados padrões de meio ambiente e períodos em que as exposições acontecem, podemos ter desfechos de doenças alérgicas diferentes.

O fato desses escolares de Uruguaiiana pertencerem, predominantemente, a famílias de baixa renda, sugeriu aos pesquisadores que o estudo da relação entre parasitose com sibilância e atopia fosse fundamental para o entendimento dessas doenças respiratórias em nossa população. No questionário utilizou-se uma pergunta genérica sobre a história de verminose (“vermes ou lombriga”) alguma vez na vida, e essa variável mostrou associação significativa com sibilância aos 10 anos de idade. Embora os resultados de nosso estudo em relação ao diagnóstico laboratorial de parasitose intestinal não pertençam à população definitiva, os dados obtidos em 411 crianças mostram uma associação positiva entre infecção por *Giardia* e sibilância atual.

Para Di Prisco³³ e colaboradores a associação entre giardíase e alergia pode ser devida a uma importante elevação de IgE total e específica e ao estímulo policlonal provocado por essas imunoglobulinas. Semelhante associação positiva foi encontrada em estudo realizado na China¹³, onde a infecção por *Ascaris* estava associada à asma, independente da sensibilização a aerolergenos, e relacionado à hiperresponsividade das vias aéreas. Os helmintos poderiam ter um papel coadjuvante, independente de atopia, potencializando possíveis fatores genéticos e ambientais presentes na população estudada. Além disso, essa hiperresponsividade poderia ser, em parte, também provocada pela resposta pulmonar aguda causada pelo ciclo migratório pulmonar do *Ascaris*.

No entanto, em nosso estudo a presença de infecção por helmintos indica (embora sem atingir nível de significância estatística) menor prevalência de testes cutâneos positivos. Um erro do tipo II, por um problema de poder amostral para detecção de diferenças, pode haver ocorrido para esta análise. Vários trabalhos publicados recentemente indicam^{7,15} que a presença maciça de infecção helmíntica em populações pediátricas está associada à inibição de resposta alérgica medida por testes cutâneos ou por IgE específica a alergenais ambientais.

Nossos achados sugerem existir uma relação inversa entre atopia e infecções helmínticas, consistentes com a hipótese do efeito protetor dos parasitas em relação a testes cutâneos positivos, semelhante aos resultados encontrados por outros autores^{7,11,15,18}. A hipótese da higiene nasceu da tentativa de explicar diferenças encontradas em relação a alergias em diferentes populações. Os agentes estudados têm sido as infecções

virais, patógenos gastrointestinais, a flora comensais do trato gastrointestinal^{34,35} e mais recentemente aspirado de poeira domiciliar e produtos da parede celular de bactérias^{35,36,37}.

De acordo com Holt³⁸, no estudo realizado em Gabão (África)¹⁶ onde os parasitas são endêmicos, destacam-se dois resultados contraditórios. Primeiro, a frequência de níveis séricos elevados de IgE total e específica aos alérgenos foi muito alta (32% das crianças estudadas tinham anticorpos positivos para *dermatofagóides*), indicando que o parasitismo endêmico está realmente associado à alta frequência de desenvolvimento de uma resposta de memória imunológica polarizada Th2 contra os alérgenos.³⁹

Segundo, que os testes cutâneos positivos para os *dermatofagóides*, foram demonstrados em menos de um terço dessas crianças com IgE positivas. Essa maior dissociação entre a produção de anticorpos IgE específicos e os testes cutâneos positivos contrasta com as experiências em países do primeiro mundo, indicando que a manifestação órgão-dependente (pele) não está relacionada com a resposta sistêmica (sérica). A dissociação entre asma e sintomas alérgicos também foi constatada em estudos realizados na área rural da África.⁴⁰

História materna de asma aparece em nosso estudo como o mais significativo fator de risco associado a sibilância. Este achado não é diferente de outros encontrados em literatura recente^{31,41} e confirma, mais uma vez, que os fatores genéticos e os determinantes ambientais do período intra-uterino e do início da vida têm influência

decisiva no estabelecimento da asma e definição de uma resposta imune preferentemente Th2.3

Castro-Rodriguez⁴² e colaboradores recentemente definiram que história materna de asma e eczema, que se manifesta antes dos dois anos de idade, são os mais importantes achados clínicos relacionados à asma na infância. Nosso estudo mostrou também que o achado de eczema nessa faixa etária estava significativamente associado a sibilância, o que indica que as características relacionadas à alergia são fortes marcadores de um tipo mais clássico de asma.

Um outro achado muito significativo de nosso estudo é a associação entre história de prematuridade com sibilância e asma, pois ainda aos 10 anos de idade existe relação de eventos acontecidos ao nascimento. É reconhecido que crianças nascidas prematuras apresentam maior frequência de doenças respiratórias que os não-prematuros. Apesar de alguns estudos terem demonstrado melhora dos sintomas respiratórios e até mesmo da função pulmonar no decorrer da infância e da adolescência⁴³, há evidências crescentes de que muitas alterações possam persistir até a infância tardia ou mesmo até a idade adulta⁴⁴. Recentemente, alguns autores sugeriram que a prematuridade *per se* pudesse ser um fator de risco independente para a alteração de função pulmonar posterior⁴⁵. Estas alterações seriam mais aparentes nos primeiros anos de vida, tornando-se menos evidentes no decorrer dos anos seguintes⁴⁶. É importante ressaltar que a definição de prematuridade em nosso estudo está sujeita a vieses, pois foi obtida através de informações do entrevistado.

Outro dado instigante revelado por este estudo é o da alta prevalência de fumo pelas famílias estudadas. Um terço das mães fumavam a época das entrevistas e 22% declararam fumar durante a gestação. Um estudo recente com mais de 5000 gestantes, realizado em seis metrópoles brasileiras, mostrou que o hábito de fumar na gestação estava associado à baixa escolaridade, à paridade, sendo que a prevalência de mães fumantes em Porto Alegre foi de 31,9% .⁴⁷

Uma meta-análise publicada recentemente²⁴ com estudos em vários países mostrou uma associação causal forte entre fumo materno com asma e com outros sintomas respiratórios em escolares. Em populações de melhor nível sócio-econômico há uma tendência de diminuição da exposição das crianças ao fumo materno. O impacto do fumo durante a gestação ocorre principalmente nos primeiros anos de idade, afetando diretamente a função pulmonar, tendendo a diminuir seu impacto após estes primeiros anos²⁴. Nossos resultados podem estar refletindo o baixo nível educacional da população, onde há pouco acesso às informações sobre os malefícios do fumo para fumantes passivos como são as crianças da população estudada.

Contato com cachorro no primeiro ano de vida mostrou estar associado significativamente à sibilância e asma em nosso estudo (análise bivariada). Quando foi introduzido no modelo estatístico a variável “mora em área da cidade sem parques ou praças” (zona mais pobre) a variável de exposição a cachorro no primeiro ano deixou de ser significativamente associada a sibilância. Nossa interpretação para este achado é de que fatores ambientais, relacionados à baixa renda não estão relacionados a sibilância e mais ainda, podem “esconder” mecanismos de proteção ao desenvolvimento destes

sintomas. Trabalhos recentes discutem que o contato com este tipo de animais, no primeiro ano, de vida protege o desenvolvimento de asma ou atopia⁴⁸, através de mecanismos, quem sabe associados à inalação de endotoxinas encontradas na poeira doméstica (restos da parede celular de bactérias) e nos restos de fezes desses animais, com conseqüente desvio do eixo Th1/Th2²⁶ ou através da ação de células T-reguladoras⁴⁹⁻⁵⁰. Mais estudos definindo melhor estas exposições e a determinação dos níveis de endotoxinas nos domicílios podem ajudar a elucidar estas associações.

Alguns trabalhos indicam que infecções por vírus de hepatite A, toxoplasmose. *H. pilorii*⁵¹ também poderiam modular a resposta do sistema imunológico em direção à resposta predominantemente Th1. Outra possibilidade, que explique o efeito protetor dessa variável, talvez esteja no hábito alimentar e nos padrões de dieta desta porção de população, Wong⁵², em recente estudo realizado na China destaca a importância da dieta, como fator de proteção a sibilância recorrente, relacionada ao maior consumo de frutas e de verduras. Pesquisas recentes indicam que a ingestão de determinados grupos protéicos podem ser indutores de maior prevalência de asma, como assim também o consumo de ácidos graxos polissaturados, ricos em omega-6 que aumentariam e alergia em populações de maior nível sócio-econômico.⁵³⁻⁵⁴

Para concluir, este nosso estudo com quase 2000 escolares, em uma cidade de baixa renda no Sul do Brasil, demonstrou que a prevalência de sintomas de asma é elevada, mesmo em presença de prevalência de atopia muito baixa. Mesmo assim sibilância está associada à história materna de asma e eczema abaixo dos dois anos de idade. Fatores do meio ambiente estão positivamente associados a sibilância, sendo que

prematuridade, exposição ao fumo e contato com alguns animais estão independentemente associados a sibilância ativa. Tipos diferentes de parasitas estão relacionados a desfechos diferentes em relação à asma e a atopia. Estas relações deverão ser estudadas mais detalhadamente quando obtivermos dados de um número maior de crianças neste local. Fatores ligados a um meio ambiente mais pobre parecem proteger o desenvolvimento de asma. Os mecanismos que expliquem estas relações e possíveis agentes causais só poderão ser elucidados através da ampliação das informações agora obtidas com este estudo.

10.6 REFERÊNCIAS

1. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol.* 2001;13:701-8.
2. Weiss ST. Parasites and asthma/allergy: what is the relationship? *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:205-10.
3. López Viña A. Prevalencia del asma e higiene[editorial]. *Rev Patol Respir.* 2002;5:101-2. [capturado 2004 nov 26]
[Disponível em:<http://db2.doyma.es/pdf/73/73v05n03a13036012pdf001.pdf>]
4. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy.* 2004;59:124-37.
5. von Mutius E, Martinez FD, Fritzsche C, Nicolai T, Roell G, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;149:358-64.
6. Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nida H, Yimam M, Hall A, et al. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:1369-73.
7. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:995-1000.
8. Crompton DW. *Ascaris* and ascariasis. *Adv Parasitol.* 2001;48:285-375.
9. Yazdanbakhsh M, van den Biggelaar A, Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001 Jul;22:372-7.

-
10. Nyan OA, Walraven GE, Banya WA, Milligan P, Van Der Sande M, Ceesay SM, et al. Atopy, intestinal helminth infection and total serum IgE in rural and urban adult Gambian communities. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1672-8.
 11. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet*. 2001;358:1493-9.
 12. Perzanowski MS, Ng'ang'a LW, Carter MC, Odhiambo J, Ngari P, Vaughan JW, et al. Atopy, asthma, and antibodies to *Ascaris* among rural and urban children in Kenya. *J Pediatr*. 2002;140:582-8.
 13. Palmer LJ, Celedon JC, Weiss ST, Wang B, Fang Z, Xu X. *Ascaris lumbricoides* infection is associated with increased risk of childhood asthma and atopy in rural China. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1489-93.
 14. Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol*. 1993;92:404-11.
 15. Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araujo MI, Cruz AA, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:947-51
 16. van den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet*. 2000;356:1723-7.
 17. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320:271-7.
-

18. Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:313-7.
19. Penny ME, Murad S, Madrid SS, Herrera TS, Pineiro A, Caceres DE, et al. Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax.* 2001;56:607-12.
20. Britton J. Parasites, allergy, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:266-7.
21. von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2000;105:9-19.
22. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Apr;111(4):661-76.
23. Speer CP, Silverman M. Issues relating to children born prematurely. *Eur Respir J.* 1998;27:13S-16S.
24. Stein RT, Holberg CJ, Sherrill D, Wright AL, Morgan WJ, Taussig L, et al. Influence of parental smoking on respiratory symptoms during the first decade of life: the Tucson Children's Respiratory Study. *Am J Epidemiol.* 1999;149:1030-7.
25. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet.* 1999;354:541-5.
26. Braun-Fahrlander C, Riedler J, Herz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Allergy and Endotoxin Study Team. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age. *N Engl J Med.* 2002;347:869-77.
27. Brasil. IBGE. Pesquisa Nacional de Saneamento Básico 2000. Censo Demográfico 2000. Atlas de saneamento. Acesso à rede de esgotamento sanitário 2000. Uruguaiana. (RS) Corsan. [capturado 2004 18 dez] Disponível em:

http://www.ibge.gov.br/home/estatistica/populacao/atlas_saneamento/pdfs/mappag34.pdf.

28. Sole 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 Investig Allergol Clin Immunol*. 1998;8:376-82.
29. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema. *Lancet*. 1998;351:1225-32.
30. Mallol J, Sole D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Pulmonol*. 2000;30:439-44.
31. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. The Group Health Medical Associates. *N Engl J Med*. 1995;332:133-8.
32. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, et al. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. Multicentre Allergy Study Group. *Lancet*. 2000;356:1392-7.
33. Di Prisco MC, Hagel I, Lynch NR, Jimenez JC, Rojas R, Gil M, et al. Association between giardiasis and allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998;81:261-5.
34. Holt PG, O'Keefe P, Holt BJ, Upham JW, Baron-Hay MJ, Suphioglu C, et al. T-cell "priming" against environmental allergens in human neonates: sequential deletion of food antigen reactivity during infancy with concomitant expansion of responses to ubiquitous inhalant allergens. *Pediatr Allergy Immunol*. 1995;6:85-90.

-
35. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. Relation between house-dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitisation in infants at high risk of asthma. *Lancet*. 2000;355:1680-3.
 36. Von Ehrenstein OS, Von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy*. 2000;30:187-93.
 37. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatric asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2002;109(6 Suppl):S525-32.
 38. Holt PG. Parasites, atopy, and the hygiene hypothesis: resolution of a paradox? *Lancet*. 2000; 356:1699-701.
 39. Wilson MS, Maizels RM. Regulation of allergy and autoimmunity in helminth infection. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2004;26:35-50.
 40. Yemaneberhan H, Bekele Z, Venn A, Lewis S, Parry E, Britton J, et al. Prevalence of wheeze and asthma and relation to atopy in urban and rural Ethiopia. *Lancet*. 1997;350:85-90.
 41. Celedon JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST, et al. Day care attendance in early life, maternal history of asthma, and asthma at the age of 6 years. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1239-43.
 42. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1403-6.
 43. Doyle LW. Growth and respiratory health in adolescence of the extremely low-birth weight survivor. *Clin Perinatol*. 2000;27:421-32.
 44. Chan KN, Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Silverman M. Lung function in children of low birthweight. *Arch Dis Child*. 1989;64:1284-93.
-

-
45. Galdes-Sebaldt M, Sheller JR, Groggaard J, Stahlman M. Prematurity is associated with abnormal airway function in childhood. *Pediatr Pulmonol.* 1989;7:259-64.
 46. Hjalmarson O, Sandberg K. Abnormal lung function in healthy preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:83-7.
 47. Kroeff LR, Mengue SS, Schmidt MI, Duncan BB, Favaretto AL, Nucci LB. Fatores associados ao fumo em gestantes avaliadas em cidades brasileiras. *Rev Saude Publica.* 2004;38:261-7.
 48. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Exposure to dogs and cats in the first year of life and risk of allergic sensitization at 6 to 7 years of age. *JAMA.* 2002; 288:963-72.
 49. Renz H, Herz U. The bidirectional capacity of bacterial antigens to modulate allergy and asthma. *Eur Respir J.* 2002;19:158-71.
 50. von Mutius E, Braun-Fahrlander C, Schierl R, Riedler J, Ehlermann S, Maisch S, et al. Exposure to endotoxin or other bacterial components might protect against the development of atopy. *Clin Exp Allergy.* 2000;30:1230-4.
 51. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ.* 2000;320:412-7.
 52. Wong GWK, Ko FWS, Hui DSC, Fok TF, Carr D, von Mutius E, et al. Factors associated with difference in prevalence of asthma in children from three cities in China: multicentre epidemiological survey. *BMJ* 2004; 329:486-8.
 53. Wright AL, Sherrill D, Holberg CJ, Halonen M, Martinez FD. Breast-feeding, maternal IgE, and total serum IgE in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 104:589-94.
 54. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax.* 2001;56:589-95.
-

ANEXOS

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

As doenças alérgicas, como asma, rinite e dermatite atópica (alergia de pele) são mais comuns hoje em dia do que eram antigamente. Sabemos muito pouco do porque do aumento dessas doenças que são muito incômodas, principalmente para as crianças. Nesta pesquisa queremos saber quantas crianças entre 9 e 12 anos, na cidade de Uruguaiiana e arredores, apresentam asma, rinite (alergia de nariz) ou dermatite atópica (alergia de pele). Queremos também saber informações sobre a família, a criança e seu meio ambiente para podermos ter idéia de quais são os fatores de risco associados a estas doenças.

Se você concordar que seu(sua) filho(a) participe desta pesquisa, marque as avaliações que ele(a) poderá realizar:

() A mãe ou responsável legal deverá responder a um questionário sobre a criança, sua família e seu meio ambiente, realizado por um entrevistador;

() Exame físico da criança, para investigar dermatite atópica (alergia de pele) na criança;

() Coleta de fezes, para avaliar verminoses;

() Teste cutâneo, para ver se a criança é alérgica. O teste consiste em uma pequenas picadas no antebraço para ver se a criança tem alergia às substâncias colocadas em gotinhas sobre a pele. Caso a criança seja alérgica a alguma das substâncias (ácaros do pó, pelo de gato, pelo de cachorro, grama, fungos) uma pequena reação na pele acontece. Os possíveis desconfortos causados pelo exame são: vermelhidão e coceira no local da aplicação do teste cutâneo. Para evitar maior desconforto, será fornecido, se necessário, imediatamente após o exame, medicamento (pomada) que diminua a irritação;

() Coleta de sangue para estudo de alergias, e de sangue para avaliação genética (para ver características familiares das doenças). Serão coletados 5ml de sangue, através de punção com agulha;

() Teste de capacidade pulmonar (espirometria). A criança deverá soprar através de um bocal para medir sua capacidade pulmonar. O primeiro teste será feito antes e após o uso de uma medicação bronco-dilatadora (salbutamol) muito segura e usada sem problemas por crianças, mesmo em suas casas. Os efeitos colaterais mais comuns são de taquicardia e tremor, mas quando presentes, não oferecem qualquer perigo. Uma segunda testagem será feita antes e após um período de corrida de alguns minutos.

Todos os dados da pesquisa são confidenciais, e o abandono da pesquisa, por parte do escolar, pode ser feito a qualquer momento, sem que haja qualquer forma de prejuízo. Os pesquisadores garantem o direito a perguntas ou esclarecimentos específicos sobre os procedimentos realizados, ou sobre os resultados obtidos.

As informações obtidas neste estudo são muito importantes para que se possa conhecer mais sobre doenças alérgicas em Uruguaiiana e poder se estudar suas possíveis causas em outros centros de pesquisa, portanto a participação de seu filho(a) é muito valiosa.

Eu, _____, fui informado(a) dos objetivos desta pesquisa de forma clara e detalhada. Recebi informações sobre todos os procedimentos que serão feitos e os possíveis desconfortos, riscos e benefícios associados. Todas as minhas dúvidas foram esclarecidas, e sei que poderei solicitar novas informações a qualquer momento. Além disso, sei que as informações obtidas durante o estudo são confidenciais e privadas, e que poderei retirar meu filho(a) do estudo a qualquer momento.

Caso necessite, poderei chamar a coordenadora da pesquisa em Uruguaiiana, Dra. Marilyn Urrutia Pereira pelo telefone 55-4114822.

Declaro que recebi cópia do presente consentimento, ficando outra cópia sob os cuidados do pesquisador responsável.

Nome do responsável: _____ Ass: _____ Data: ___/___/___
Nome do entrevistador: _____ Ass.: _____ Data: ___/___/___

Questionário ISAAC

Estudo Internacional sobre a Saúde Respiratória em Escolares _____
Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
 Faculdade de Medicina / Instituto de Pesquisas Biomédicas Porto Alegre

ESTUDO INTERNACIONAL SOBRE A SAÚDE RESPIRATÓRIA EM ESCOLARES

1.1 Características demográficas

1.	Seu filho/a é:		
	Menino	o 1	Menina o 2
			Outro o 9
2.	Em que data nasceu seu filho/a? _____/_____/_____		
			Dia
			Mês
	Ano		
3.	Seu filho/a nasceu no Brasil?		Sim o 1
	Não	o 2	Outro o 9
	Se não nasceu no Brasil, foi em qual país?		
			__ ou 99
4.	Em que ano nasceu a mãe do menino/a? _____		
5.	A mãe nasceu no Brasil?		Sim
	o 1	Não	o 2
			Outro o 9
	Se não nasceu no Brasil, foi em qual país?		
			__ ou 99
6.	Em que ano nasceu o pai do menino/a? _____		
7.	O pai nasceu no Brasil?		
	Sim	o 1	Não
			o 2
			Outro o 9
	Se não nasceu no Brasil, foi em qual país?		
			__ ou 99
8.	Os pais estudaram por quanto tempo?		
	Mãe		Pai
		_____ anos	_____ anos
	Universidade		Escola
		_____ anos	_____ anos
9.	Quem respondeu a este questionário?		
	Pai	o 1	2 9
	Mãe	o 1	2 9
	Outra pessoa	o 1	2 9
10.	Em que dia o questionário foi preenchido? _____/_____/_____		
			Dia
			Mes
			Ano

1.2 Perguntas sobre problemas respiratórios

1. Alguma vez na vida seu filho/a teve chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito?
 Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

SE RESPOSTA ACIMA FOI "NÃO", POR FAVOR PASSE À PERGUNTA 6

2. Nos últimos 12 meses seu filho/a teve chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito? Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

SE RESPOSTA ACIMA FOI "NÃO", POR FAVOR PASSE À PERGUNTA 6

3. Nos últimos 12 meses quantas crises/ataques de chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito seu filho/a teve?
 Nenhuma o 1 1 a 3 o 2 4 a 12 o 3 Mais de 12 o 4 Outro o 9

4. Nos últimos 12 meses quantas vezes seu filho/a acordou à noite por causa de chiado (tipo miado de gato ou apito)?
 Nunca se acordou com chiado o 1
 Menos de uma noite por semana (*nem todas as semanas*) o 2
 Uma ou mais de uma noite por semana o 3

Outro o 9

5. Nos últimos 12 meses os chiados (tipo miado de gato ou apito) no peito têm sido tão graves que seu filho não consegue dizer duas palavras seguidas sem que tenha que parar para respirar,?
 Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

6. Seu filho/a teve asma alguma vez na vida?
 Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

7. Nos últimos 12 meses você notou chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito de seu filho/a ao respirar, durante ou depois de fazer exercício (correr, jogar bola, pular, etc) _? Sim o 1 Não o 2
 Outro o 9

Nos últimos 12 meses seu filho/a tem apresentado tosse seca à noite, que não tenha sido a tosse por resfriado ou gripe? Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

1.2 Questionário sobre rinite

1. Alguma vez na vida seu filho/a teve espirros, correu ou trancou o nariz quando NÃO estava resfriado(a) ou com gripe?
 Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

SE RESPONDEU "NÃO", POR FAVOR PASSE À PERGUNTA 6

2. Nos últimos 12 meses seu filho/a teve espirros, correu ou trancou o nariz quando não estava resfriado ou com gripe?
 Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

SE RESPONDEU "NÃO", POR FAVOR PASSE À PERGUNTA 6

3. Nos últimos 12 meses, seu filho/a tem apresentado estes problemas de nariz acompanhados de coceira e lacrimejamento nos olhos? Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

4. Em que meses dos últimos 12 meses seu filho/a tem apresentado estes problemas de nariz?
 (Marcar tantas opções quanto necessário)

Janeiro	o 1 2 9	Maio	o 1 2 9	Setembro	o 1 2 9		
Fevereiro	o 1 2 9	Junho	o 1 2 9	Outubro			o 1 2 9
Março	o 1 2 9	Julho	o 1 2 9			Novembro	o 1 2 9
Abril	o 1 2 9	Agosto	o 1 2 9			Dezembro	o 1 2 9

6. Nos últimos 12 meses quantas vezes os problemas de nariz impediram seu filho/a de fazer suas atividades diárias?

Nunca o **1** Poucas vezes o **2** Mais que poucas vezes o **3**
 Muito frequentemente o **4** Outro o **9**

7. Seu filho/a teve alguma vez na vida alergia nasal ou rinite alérgica?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

1.3 Questionário sobre eczema

1. Alguma vez na vida seu filho/a apresentou irritações na pele que iam e voltavam e que coçavam, durando pelo menos seis meses?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**
SE RESPONDEU "NÃO", POR FAVOR PASSE À PERGUNTA 7

2. Nos últimos 12 meses seu filho/a apresentou estas irritações na pele que iam e voltavam e que coçavam, alguma vez?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**
SE RESPONDEU "NÃO", POR FAVOR PASSE À PERGUNTA 7

3. Alguma vez na vida estas irritações na pele que coçavam apareceram em algum destes lugares?
Dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, na dobra entre coxa e nádega, ao redor do pescoço, ou nos olhos ou orelhas?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

4. Com que idade apareceram no seu filho/a, pela primeira vez, estas irritações na pele que coçavam?

Antes dos 2 anos o **1** De 2 a 4 anos o **2** 5 anos ou mais o **3** Outro o **9**

5. Nos últimos 12 meses estas irritações na pele chegaram a desaparecer completamente?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

6. Nos últimos 12 meses quantas vezes seu filho/a teve que se levantar da cama à noite porque estas irritações na pele coçavam,?

Nunca nos 12 últimos meses o **1**
 Menos de uma noite por semana o **2**
 Uma ou mais vezes por semana o **3**
 Outro o **9**

7. Seu filho/a teve alguma vez na vida eczema ou dermatite atópica?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

2.2 Tratamentos para doenças respiratórias

1. Nos últimos 12 meses seu filho/a usou algum remédio (comprimidos, xaropes, bombinhas) para o chiado, asma ou bronquite,?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

SE RESPONDEU "SIM", POR FAVOR ESCREVA O NOME DOS MEDICAMENTO(S):

Remédios de farmacia	Com que frequência?
<i>(Por favor, marque com um círculo uma ou ambas opções)</i>	
<i>"regularmente" significa todos os dias, durante ao menos dois meses no ano</i>	
_____	Só quando chiava / regularmente (Os dois) (Outro)
1	2 3 9
_____	Só quando chiava / regularmente (Os dois) (Outro)
1	2
3 9	
_____	Só quando chiava / regularmente (Os dois) (Outro)
1	2
3 9	
regularmente (Os dois) (Outro)	_____ Só quando chiava /
1	2
3 9	
Remédios alternativos ou caseiros	
_____	Só quando chiava / regularmente (Os dois) (Outro)
1	2
3 9	
_____	Só quando chiava / regularmente (Os dois) (Outro)
1	2
3 9	

2. Nos últimos 12 meses seu filho/a usou algum remédio (comprimidos, xaropes, bombinhas) para o chiado ou para asma ou bronquite antes, durante ou depois de exercício.

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

SE RESPONDEU "SIM" POR FAVOR ESCREVA O NOME DO(S) REMÉDIO(S):

Remédios de farmácia

Remédios alternativos ou caseiros

3. Você tem um plano de tratamento por escrito que lhe explica como cuidar da asma de seu filho/a?
 Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

4. Você tem em casa um aparelho para medir a capacidade pulmonar e ver a gravidade da asma de seu filho/a?
 Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

5. Nos últimos 12 meses quantas visitas seu filho/a fez a qualquer um dos seguintes profissionais de saúde por chiado (tipo miado de gato ou apito) ou asma?

a) Por um ataque de chiado? Nenhuma 1-3 4-12 > 12

(Outro)

o 2	Agente de Saúde	o 3	o 1	o 4	o 9
o 2	Enfermeiro/a	o 3	o 1	o 4	o 9
o 2	Médico	o 3	o 1	o 4	o 9
o 3	Sala emergência hospital	o 1	o 2		
o 3		o 4	o 9		

b) Para uma visita de revisão de asma?

4-12	> 12 (Outro)	Nenhuma	1-3
o 2	Agente de Saúde	o 3	o 1
o 2	Enfermeiro/a	o 3	o 1
o 3	Pediatra ou Médico do Posto	o 1	o 2
o 3	Especialista	o 1	o 2
o 2	Sala emergência hospital	o 3	o 4
o 2		o 1	o 9
o 3		o 4	o 9

6. Nos últimos 12 meses quantas vezes seu filho/a internou no hospital por crise de chiado ou asma?

Nenhuma o 1 1 o 2 2 o 3 Mais de 2 o 4 Outro o 9

7. Seu filho/a consultou com algum dos seguintes profissionais, por chiado ou asma, nos últimos 12 meses?

o	Acupunturista				Sim	
1	Não	o 2	Outro o 9			
o	Quiroprático				Sim	o
1	Não	o 2	Outro o 9			
o	Homeopata					Sim
1	Não	o 2	Outro o 9			
o	Fisioterapeuta				Sim	
1	Não	o 2	Outro o 9			
o	Psiquiatra ou psicólogo				Sim	o 1
1	Não	o 2	Outro o 9			
o	Assistente social				Sim	o
1	Não	o 2	Outro o 9			
o	Curandeiro					Sim
1	Não	o 2	Outro o 9			
o	Outros (<i>especificar, por favor</i>)				Sim	o 1
1	Não	o 2	Outro o 9			

8. Seu filho/a alguma vez fez uma injeção de vacina para a alergia, a fim de prevenir ou tratar a asma?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

8. Nos últimos 12 meses quantos dias de colégio (completos ou em parte) seu filho/a perdeu por chiado ou asma?

Nenhum o 1 1 a 5 o 2 6 a 10 o 3 Mais de 10 o 4

Outro o 9

2.3 Tratamentos para o nariz

1. Nos últimos 12 meses seu filho/a utilizou algum remédio (comprimidos, sprays nasais, ou outra medicação por problemas de alergia nasal)?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

SE RESPONDEU "SIM", POR FAVOR ESCREVA O NOME DO(S) REMÉDIO(S):

Remédios de farmácia	Com que frequência?
<i>(Por favor, marque com um círculo uma ou ambas opções)</i>	
_____	Quando estava irritado / regularmente (Os dois) (Outro)
1	2
3 9	

	_____	Quando estava irritado / regularmente	(Os dois)	(Outro)
	3 9 1			2
	_____	Quando estava irritado / regularmente	(Os dois)	(Outro)
	3 9 1			2
regularmente	(Os dois)	_____	Quando estava irritado /	
	3 9 1			2
Remédios alternativos ou caseiros				
	_____	Quando estava irritado / regularmente	(Os dois)	(Outro)
	3 9 1			2
	_____	Quando estava irritado / regularmente	(Os dois)	(Outro)
	3 9 1			2
1. <u>Nos últimos 12 meses</u> quantas visitas seu filho/a fez a qualquer dos seguintes profissionais de saúde por problemas de nariz ou de rinite,?				
	Nenhuma	1-3	4-12	> 12 (Outro)
Farmacêutico				o 1
	o 2		o 3	o 4 o 9
Agente de saúde				o 1
	o 2	o 3		o 4 o 9
Enfermeiro/a				o 1
	o 2	o 3		o 4 o 9
Pediatra ou Médico do Posto		o 1		o 2
	o 3	o 4 o 9		
Especialista				o
1	o 2		o 3	o 4 o 9
Sala de Emergência hospital		o 1		o 2
	o 3	o 4 o 9		
3. <u>Nos últimos 12 meses</u> seu filho/a fez alguma injeção de vacina para alergia, a fim de prevenir ou tratar os problemas de nariz ou de rinite?				
	Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	
4. <u>Nos últimos 12 meses</u> seu filho consultou com quiroprata, fez acupuntura, foi a homeopata, curandeiro ou a profissionais de medicina alternativas, para tratar os problemas de nariz ou rinite?				
	Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	

5. Nos últimos 12 meses quantos dias de colégio (completos ou em parte) seu filho/a perdeu por problemas de nariz ou rinite?
 Nenhum o 1 1 a 5 o 2 6 a 10 o 3 Mais de 10 o 4 Outro o 9

2.4 Tratamentos para a pele

1. Nos últimos 12 meses seu filho/a utilizou algum remédio (pomada, creme, comprimidos) para irritações na pele que coçavam, ou por eczema?
 Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

SEI RESPONDEU "SIM", POR FAVOR ESCREVA O NOME DO(S) REMÉDIOS(S):

Remédios de farmácia, cremes ou pomadas	Com que frequência?
<i>(Por favor, marque com um círculo uma ou ambas opções)</i>	
_____	Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)
3 9 1	2
_____	Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)
3 9 1	2
_____	Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)
3 9 1	2
_____	Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)
3 9 1	2
Remédios alternativos ou caseiros	
_____	Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)
3 9 1	2
_____	Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)
3 9 1	2
_____	Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)
3 9 1	2

		3	9		
2. <u>Nos últimos 12 meses</u> quantas visitas seu filho/a fez a qualquer dos seguintes profissionais de saúde pelas irritações na pele que coçavam ou por eczema?					
	Nenhuma	1-3	4-12	> 12 (Outro)	
	Farmacêutico				o 1
		o 2		o 3	o 4 o 9
	Agente de saúde			o 1	
o	2		o 3	o 4 o 9	
	Enfermeiro/a				o 1
		o 2		o 3	o 4 o 9
	Pediatra ou Médico do Posto		o 1		o 2
		o 3	o 4 o 9		
	Especialista				o
1		o 2		o 3	o 4 o
9					
	Sala de Emergência hospital		o 1	o 2	
o	3	o 4 o 9			
3. <u>Nos últimos 12 meses</u> seu filho/a internou em hospital pelas irritações na pele que coçavam?					
	Sim	o 1	Não	o 2	Outro
					o 9
4. <u>Nos últimos 12 meses</u> quantos dias de colégio (completos ou em parte) seu filho/a perdeu pelas irritações na pele que coçavam ou por eczema?					
				Nenhum	o 1 1 a
5 o 2	6 a 10	o 3	Mais de 10	o 4	Outro
					o 9

Os primeiros dias

1. Quanto seu filho/a pesou ao nascer?					
	Menos de 1500 g	o 1	de 2500 a 3499 g		
o 4					
	de 1500 a 1999 g	o 2	Mais de 3500 g		
o 5					
	de 2000 a 2499 g	o 3	Não sei	o 8	
Outro		o 9			
2. Seu filho/a nasceu 3 semanas antes ou 3 semanas depois da data prevista para o parto?					
	Sim	o 1			
	Nasceu mais de 3 semanas antes	o 2			

	Nasceu mais de 3 semanas depois	<input type="radio"/> 3
	Não sei	
	<input type="radio"/> 8	
	Outro	<input type="radio"/> 9
3.	Seu filho/a tem algum irmão/ã gêmeo?	
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2
	Outro <input type="radio"/> 9	
4.	Seu filho/a foi amamentado no peito?	
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2
	Outro <input type="radio"/> 9	
	Em caso afirmativo, durante quanto tempo?	
	< 6 meses <input type="radio"/> 1	6-12 meses <input type="radio"/> 2
	> um ano <input type="radio"/> 3	Outro <input type="radio"/> 9
	Em caso afirmativo, durante quanto tempo foi alimentado só no peito, sem acrescentar outros alimentos ou sucos?	
	< 2 meses <input type="radio"/> 1	2-4 meses <input type="radio"/> 2
	5-6 meses <input type="radio"/> 3	> 6 meses <input type="radio"/> 4
	Outro <input type="radio"/> 9	
5.	Seu filho/a tem irmãos/irmãs <u>mais velhos</u> ?	
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2
	Outro <input type="radio"/> 9	
	Em caso afirmativo, quantos irmãos <u>mais velhos</u> (meninos)? ____ (ou 99)	
		quantas irmãs
	<u>mais velhas</u> (meninas)? ____ (ou 99)	
6.	Seu filho tem irmãos/irmãs <u>mais novos</u> ?	
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2
	Outro <input type="radio"/> 9	
	Em caso afirmativo, quantos irmãos <u>mais novos</u> (meninos)? ____ (ou 99)	
		quantas irmãs <u>mais novas</u>
	(meninas)? ____ (ou 99)	
7.	Seu filho frequentou creche alguma vez na vida?	
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2
	Outro <input type="radio"/> 9	
	Em caso afirmativo, desde que idade? _____ meses (ou 999)	
8.	Seu filho frequentou jardim de infância alguma vez na vida?	
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2
	Outro <input type="radio"/> 9	
	Em caso afirmativo, desde que idade? _____ meses (ou 999)	

Doenças e vacinas

9.	A <u>mãe</u> da criança teve alguma das seguintes doenças? (Marcar todas as opções que parecerem corretas)	
	Asma <input type="radio"/> 1	Alergia de nariz ou rinite alérgica <input type="radio"/> 2
	Eczema atópico ou dermatite alérgica <input type="radio"/> 3	Outro <input type="radio"/> 9
10.	O <u>pai</u> da criança teve alguma das seguintes doenças? (Marcar todas as opções que parecerem corretas)	
	Asma <input type="radio"/> 1	Alergia de nariz ou rinite alérgica <input type="radio"/> 2
	Eczema atópico ou dermatite alérgica <input type="radio"/> 3	Outro <input type="radio"/> 9
11.	Seu filho/a foi vacinado para qualquer das seguintes doenças? <u>Coqueluche</u> (só ou combinado com Difteria e Tétano)	

Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	
Em caso afirmativo, com que idades?		_____ meses	
		_____ meses	
		_____ meses	
<u>Sarampo</u> (só ou combinado com Rubéola e Caxumba)			
Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	
Em caso afirmativo, com que idades?		_____ meses	
		_____ meses	
		_____ meses	
<u>Tuberculose/BCG*</u>			
Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	
Em caso afirmativo, com que idade?		_____ meses	
		_____ anos	
*verificar carteira de vacinação			

12. Seu filho/a teve alguma das seguintes doenças?
(Marcar todas as opções que parecerem corretas)

Sarampo

Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	
Em caso afirmativo, com que idade?		_____ anos	

Coqueluche

Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	
Em caso afirmativo, com que idade?		_____ anos	

Tuberculose

Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	
Em caso afirmativo, com que idade?		_____ anos	

Vermes(ou lombriga)

Sim o 1	Não o 2	Outro o 9	
Em caso afirmativo, com que idades?		_____ anos	

Sua casa

Nesta seção fazemos algumas perguntas sobre a casa onde vive seu filho/a. Em cada pergunta, responda de acordo com a casa em que vive atualmente e de acordo com a casa em que viveu no seu primeiro ano de vida. Se houve mudança de casa, responda, por favor, levando em conta a casa em que seu filho/a passou mais tempo durante seu primeiro ano de vida.

13. Seu filho/a divide o quarto com outras pessoas (crianças ou adultos)?			
	Atualmente	Durante o primeiro ano	
		de	vida do/a
menino/a	Sim		
	o 1		
	o 1		
	Não		
	o 2		
	o 2		
Outro	o 9	o 9	
14. Seu filho/a tem ou teve, fora de casa e ao menos uma vez por semana, contato com			
	qualquer	dos	
	seguintes	animais?	
	animais?		
	Atualmente	Durante o primeiro ano	
		de	vida do/a
menino/a	Cachorro	o 1	2 9
		o 1 2 9	
	Gato		o 1 2
9		o 1 2 9	
	Animais de granja	o 1 2 9	
		o 1 2 9	
	Outros animais	o 1 2 9	
		o 1 2 9	
15. A mãe do/a menino/a fuma ou fumou?			
	<u>Atualmente</u>		
	Sim o 1	Não o 2	Outro o 9
	<u>Durante o primeiro ano de vida</u>		
	Sim o 1	Não o 2	Outro o 9
	<u>Durante a gravidez</u>		
	Sim o 1	Não o 2	Outro o 9

16.	Alguém fuma <u>atualmente dentro</u> da casa onde vive o/a menino/a?		
	Sim o 1	Não o 2	Outro o 9
	Em caso afirmativo, quantos cigarros se fumam no total, por dia, dentro da casa? (p. ex. a mãe fuma 4, o pai fuma 5 e outras pessoas fumam 3: total 4+5+3=12 cigarros)		
	< 10 cigarros o 1	10-20 cigarros o 2	> 20 cigarros o 3 Outro o 9
17.	Que tipo de fogão se utiliza ou utilizava para cozinhar? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>		
	Atualmente	Durante o primeiro ano	
			de vida do/a
menino/a			
9	Elétrico	o 1 2 9	o 1 2
	Gás	o 1 2 9	o 1 2 9
	Carvão ou lenha	o 1 2 9	o 1 2 9
	Outros	o 1 2 9	o 1 2 9
18.	Como se esquentava a casa do/a menino/a? (além de equipamento de ar condicionado, se houver)		
	Atualmente	Durante o primeiro ano	
			de vida do/a
menino/a			
	Fogo de chão, ou fogão a lenha, o 1 2 9 ou boiler/caldeira dentro da casa	o 1 2 9	
	Mais de um fogo de chão, ou fogão a lenha, ou boiler/caldeira dentro da casa	o 1 2 9	o 1 2 9
9	Um fogo de chão, ou fogão a lenha, Ou boiler/caldeira fora da casa	o 1 2 9	o 1 2
	Não tem calefação	o 1 2 9	
		o 1 2 9	
19.	Que tipo de combustível se usa ou usava para a calefação? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>		

	Atualmente	Durante o primeiro ano	de	vida	do/a
menino/a					
9	Gás o 1 2 9				o 1 2 9
	Óleo o 1 2 9				o 1 2 9
	Eletricidade o 1 2 9				o 1 2 9
	Carvão o 1 2 9				o 1 2 9
	Lenha o 1 2 9				o 1 2 9
	Outros o 1 2 9				o 1 2 9
	Não tem calefação				o 1 2 9
		o 1 2 9			
20. Na casa onde vive seu filho/a tem agora ou teve alguma vez ar condicionado?					
<u>Atualmente</u>					
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9					
<u>Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a</u>					
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9					
21. Na casa onde vive seu filho/a tem agora ou teve alguma vez manchas de umidade na parede ou no teto?					
<u>Atualmente</u>					
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9					
<u>Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a</u>					
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9					
22. Na casa onde vive seu filho/a tem agora ou teve alguma vez fungos ou mofo na parede ou no teto?					
<u>Atualmente</u>					
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9					
<u>Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a</u>					
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9					
23. Com que se cobre ou cobria o piso do quarto de dormir do/a menino/a?					
<u>Carpete</u>					
Atualmente					
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9					

Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a		Sim o 1	Não o 2	Outro o 9
<u>Tapetes soltos</u>				
Atualmente				
Sim o 1		Não o 2	Outro o 9	
Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a		Sim o 1	Não o 2	Outro o 9
<u>Com nada</u>				
Atualmente				
Sim o 1		Não o 2	Outro o 9	
Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a		Sim o 1	Não o 2	Outro o 9
24.	Que tipo de janelas há ou havia no dormitório do/a menino/a? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>			
	Atualmente	Durante o primeiro ano		
				de vida do/a
menino/a				
	Vidro único	o 1 2 9	o 1 2 9	
9	Janela dupla	o 1 2 9		o 1 2
	Vidro duplo com janela única	o 1 2 9		
	o 1 2 9			
9	Sem janelas	o 1 2 9		o 1 2
25.	Que tipo de travesseiro o/a menino/a usa ou usava? <i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>			
	Atualmente	Durante o primeiro ano		
				de vida do/a
menino/a				
	Espuma	o 1 2 9	o 1 2 9	
9	Fibra sintética	o 1 2 9		o 1 2
	Penas	o 1 2 9	o 1 2 9	
	Outros	o 1 2 9	o 1 2 9	

		Não usa travesseiro	o 1 2 9		
			o 1 2 9		
26.	Que tipo de roupa de cama o/a menino/a usa ou usava? (Marcar todas as opções que parecerem corretas)				
	Atualmente	Durante o primeiro ano			
				de	vida do/a
	menino/a				
		Edredon/colcha sintético	o 1 2 9		
			o 1 2 9		
		Colcha de penas	o 1 2 9		
			o 1 2 9		
		Cobertor	o 1 2 9		
			o 1 2 9		
		Outros materiais	o 1 2 9		
			o 1 2 9		
27	Você fez alguma mudança na casa por causa da asma de seu filho/a ou pelos problemas alérgicos? (Marcar todas as opções que parecerem corretas) <u>Se desfez de animais?</u>				
		Sim o 1	Não o 2		
		Outro o 9			
		Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos			
	<u>Parou de fumar ou diminuiu o consumo de cigarro?</u>				
		Sim o 1	Não o 2		Outro o 9
		Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos			
	<u>Trocou tipo de travesseiros?</u>				
		Sim o 1	Não o 2		Outro o 9
		Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos			
	<u>Trocou tipo de roupa de cama?</u>				
		Sim o 1	Não o 2		Outro o 9
		Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos			
	<u>Trocou o material que cobria o piso?</u>				
		Sim o 1	Não o 2		Outro o 9
		Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos			
	<u>Outras mudanças?</u>				
		Sim o 1	Não o 2		Outro o 9
		Em caso afirmativo, que idade tinha o menino/a? ____ anos			

28. Como você descreveria o tipo de área (da casa) onde vive seu filho/a?

Atualmente	Durante o primeiro ano do/a menino/a		
Rural, campo aberto ou perto do campo		<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Bairro, com muitos parques e praças		<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Bairro, com poucos parques e praças		<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Urbano/perto do centro, sem parques ou praças		<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9

29. Qual o nome da rua em que vive seu/sua filho/a?

30. Qual o código postal da casa de seu/sua filho/a? _____

31. Quantas vezes seu filho/a faz exercício e acaba sem fôlego ou suando (fora do horário de colégio)?

Todos os dias	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 9
4-6 vezes por semana	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 9
2-3 vezes por semana	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 9
Uma vez por semana	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 9
Uma vez por mês	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 9
Menos de uma vez por mês	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 9

32. Atualmente, com que frequência média seu filho/a come ou bebe:

	<u>Uma vez/dia</u>		<u>Nunca</u>	<u>Vezes por semana:</u>
	<u>de 1</u>	<u>3 a 6</u>	<u>ou mais</u>	<u>menos</u>
Carne	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Peixe	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Frutas frescas	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Salada/verduras frescas	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Verduras cozidas	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Hamburguer	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Suco de frutas	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Refrigerantes	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9

33. Quem respondeu a este questionário?

Pai o 1 2 9

Mãe o 1 2 9

Outra pessoa o 1 2 9

34. Quando foi respondido este questionário? _____ / _____ / _____

Ano Dia Mês

Perguntas extras

1. Nos primeiros dois anos de vida seu filho/a teve bronquiolite?
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

2. Nos primeiros dois anos de vida seu filho/a internou em hospital ou foi atendido em Sala de Emergência por bronquiolite?
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

3. Alguma vez na vida seu filho teve crise de bronquite? sim não

4. Nos últimos 12 meses seu filho teve crise de bronquite? sim não

5. Nos primeiros três anos de vida seu filho /a teve pneumonia (pontada)? Sim não

6. Nos primeiros anos de vida seu filho/a internou em hospital ou foi atendido em Sala de Emergência por pneumonia ou "pontada"? Sim não

7. Nos primeiros anos de vida seu filho/a internou em hospital ou foi atendido em Sala de Emergência por infecção intestinal? Sim Não

8. Nos primeiros dois anos de vida seu filho/a usou antibióticos? Nunca o 1 1 a 3 vezes/ano o 2 >3 vezes/ano o 3 Outro o 9

9. Seu filho tinha episódios frequentes de tosse e encatarramento que melhoraram depois dos 4-5 anos de idade?
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

10. Nos primeiros dois anos de vida seu filho/arecebeu tratamento para vermes?
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

11. Nos últimos 12 meses seu filho/a recebeu tratamento para vermes? Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

12. Tem galpão ou cercado com animais na sua casa? Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

13. Seu filho/a brinca ou brincava perto de fezes de animais (gado, cavalo, porco, galinha)?
Atualmente Sim o 1 Não o 2 Outro o 9
Nos primeiros anos de vida Sim Não

14. Seu filho tem contato (brinca) com cachorro? Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

15. A família tem horta em casa?
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9
Em caso de resposta afirmativa:
Os animais domésticos circulam pela horta?
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

16. Seu filho/a é alérgico/a (fica muito "embolotado") à picada de insetos?
Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

17. Seu filho/a toma ou tomava leite de vaca puro (sem ser de "caixinha")?
Atualmente sim não
Nos primeiros anos de vida sim não