
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
DOUTORADO EM PEDIATRIA

**A RELAÇÃO ENTRE A ASMA NÃO ATÓPICA E A
EXPOSIÇÃO A INFECÇÕES NOS PRIMEIROS ANOS
DE VIDA EM ESCOLARES DE UMA COMUNIDADE
POBRE DO SUL DO BRASIL**

Marilyn Urrutia Pereira
[*dr.marilyn@uol.com.br*](mailto:dr.marilyn@uol.com.br)

Tese de Doutorado apresentada à Faculdade de
Medicina da PUCRS para obtenção do título de
Doutor em Medicina/Pediatria.

Orientador: Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein

Porto Alegre, Agosto de 2007

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO NA PUBLICAÇÃO (CIP)

P436a Pereira, Marilyn Urrutia

A relação entre a asma não atópica e a exposição à infecções nos primeiros anos de vida em escolares de uma comunidade pobre do sul do Brasil / Marilyn Urrutia Pereira; orient. Renato Tetelbom Stein. Porto Alegre: PUCRS; 2007.

150f.: graf. il. tab.

Inclui um artigo científico.

Tese (Doutorado) – Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Medicina / Pediatria e Saúde da Criança.

1. ASMA/parasitologia. 2. ATOPIA. 3. FATORES DE RISCO. 4. HELMINTOS. 5. INFECÇÃO PARASITÁRIAS. 6. ASMA NÃO ATÓPICA. 7. BRONQUIOLITE. 8. CRIANÇA. 9. ADOLESCENTE. 10. ÁREAS DE POBREZA. 11. ALERGIA. 12. SIBILÂNCIA. 13. ESTUDOS TRANSVERSAIS. I. Stein, Renato Tetelbom. II. Título.

C.D.D. 616.23

C.D.U. 616.248-053.2:616.636(816.5)(043.2)

N.L.M. WF 553

Rosária Maria Lúcia Prena Geremia
Bibliotecária CRB10/196

DOUTORANDA: Marilyn Nilda Esther Urrutia de Pereira

ENDEREÇO: Rua 15 de novembro 1402-15 -Uruguaiana –RS- Brasil- CEP: 97500-510

e-mail: dr.marilyn@uol.com.br

TELEFONE: (055) 99797788

ÓRGÃO FINANCIADOR: CAPES

CONFLITO DE INTERESSES: NENHUM

Dedicatória:

*Às pessoas mais importantes da minha vida,
Meu pai e minhas filhas Roberta e Giovana.*

Agradecimento Especial:

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



"Há um tempo em que é preciso abandonar as roupas usadas, que já tem a forma do nosso corpo, e esquecer os nossos caminhos, que nos levam sempre aos mesmos lugares. É o tempo da travessia: e, se não ousarmos fazê-la, teremos ficado, para sempre, à margem de nós mesmos."

Fernando Pessoa

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.

Aos Prof Drs. Renato Machado Fiori, Jefferson Pedro Piva, Pedro Celiny Garcia, pelo apoio durante o curso de doutorado.

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

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

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

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

Aos colegas e amigos que tive a maravilhosa oportunidade de conhecer nesta caminhada: Patrícia Miranda Lago, Emerson R. da Silva, Ana C. Drews, Gustavo Leivas, Aline Schneider e Carine Petry.

Ao Dr. Jose Luiz Saldanha da Silveira amigo de todas as horas.

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

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 Carla Alves de Almeida, peça chave no levantamento dos dados dessa pesquisa.

À Carla Rothmann, secretária da pós-graduação, pelo apoio recebido nas horas boas e nas ruins, obrigada pelo carinho e competência.

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

A CAPES, pela bolsa de auxílio a pesquisa.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	xii
LISTA DE TABELAS	xiii
LISTA DE ABREVIATURAS	xiv
RESUMO	xvi
SUMMARY	xvii

CAPÍTULO 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.....	13
2.3 ASMA ATÓPICA E ASMA NÃO ATÓPICA.....	19
2.4 HIPÓTESE DA HIGIENE	24

2.5 PARASITOSE E ASMA.....	32
2.5.1 Estudos epidemiológicos sobre a relação entre parasitose e alergia	35
2.5.2 Possíveis mecanismos de ação dos parasitas.....	42
2.5.3 O porquê dos resultados controversos nos estudos de Parasitose e	
Alergia	49
2.6 INFECÇÕES VIRAIS E ASMA.....	50
2.6.1 Virus Respiratório Sincicial (VRS).....	53
2.6.2 Rinovirus (RV)	55
2.6.3 Possíveis mecanismos de ação	58
3 JUSTIFICATIVA.....	63
4 OBJETIVOS.....	65
4.1 Objetivo Geral	65
4.2 Objetivos Específicos	65
5 HIPÓTESES	67
5.1 Hipótese Geral	67
5.2 Hipóteses referentes aos objetivos específicos	67

CAPÍTULO II

6 MÉTODOS	70
6.1 Delineamento	70
6.2 População e Amostra	70
6.3 Critério de Inclusão	73
6.4 Definição das Variáveis.....	73
6.4.1 Variável Dependente.....	73
6.4.2 Variável Independente.....	74
6.5 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de Dados.....	75
6.5.1 Questionário ISAAC	75
6.5.2 Exames parasitológicos de fezes.....	76
6.5.2.1 Protocolo para exame parasitológico de fezes	76
6.5.2.2 Método de Ritchie	77
6.5.2.3 Método de Baermann.....	79
6.5.2.4 Kato-Katz (Quantitativo para ovos de helmintos)	81
6.5.3 Testes cutâneos	83
6.5.3.1 Protocolo para realização dos testes cutâneos.....	83
6.6 Análise Estatística	86
6.7 Procedimentos de Ética.....	87
6.8 Referências.....	88

CAPÍTULO III

ARTIGO ORIGINAL

ARTIGO:“Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children”	121
METHODS	122
RESULTS	122
DISCUSSION	124
REFERENCES	126

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES	129
-------------------------	------------

ANEXOS

Anexo 1- TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	131
Anexo 2 - Questionário ISAAC	133
Anexo 3 – Foto Escola	150

LISTA DE FIGURAS

CAPÍTULO II

Figura 1 - Desenho e População do Estudo.....	71
Figura 2- Mapa do Brasil	72

LISTA DE TABELAS**CAPÍTULO III**

Table 1 - Demographic characteristics of the questionnaire-only sample and the subsample of children with completed questionnaires, stool samples for parasitological tests and skin-prick tests.....	123
Table 2 - Frequencies of different intestinal parasite species found in faecal samples	123
Table 3 - Bivariate analyses of various risk factors and the main outcome variables of wheeze and asthma" at age 10 yrs.....	124
Table 4 - Multivariate logistic regression analyses: risk factors associated with wheeze in the previous 12 months and active asthma.....	124
Table 5 - Multivariate logistic regression analyses in nonatopic children: risk factors associated with wheeze in the previous 12 months and active asthma	125

LISTA DE ABREVIATURAS

A lumbricoides	<i>Ascaris lumbricoides</i>
AIB	Broncoespasmo induzido pelo exercício
CD14	Co-receptor para a detecção de bactérias liposacarídeas
COAST	<i>Childhood Origins of ASTHma</i>
FEV1 (VEF1)	Volume expiratório forçado no 1ºsegundo
EPF	Exame Parasitológico de Fezes
HRB	Hiper-reatividade brônquica
IFN-γ	Interferon- gama
IgE	Imunoglobulina E
IgG 4	Sub-classe de Imnoglobulina G
IL	Interleucina
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> (Estudo Internacional sobre Asma e Alergia em Crianças)
NO₂	Oxido Nítrico
OMS	Organização Mundial da Saúde
PIB	Produto Interno Bruto
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
RANTES	Citocina secretada pelas células endoteliais

RV	Rinovirus
S mansonii	<i>Schistosoma mansonii</i>
TGF-β	Citocina secretada pelas células endoteliais
Th1	Resposta linfocitária do tipo 1 mediada por linfócitos T helper 1
Th2	Resposta linfocitária do tipo 2 mediada por linfócitos T helper 2
TLR 2	Ativador de células T
Toll-like (TLR)	receptores na resposta imune à infecção
VSR	Vírus Sincicial Respiratório

RESUMO

Objetivo: Asma é comum nos centros urbanos da América Latina, mas a asma atópica pode não ser o fenótipo entre essas crianças. As infecções por helmintos são altamente prevalentes nas populações pobres. Nossa hipótese é que essas crianças apresentam uma asma alérgica atenuada, enquanto que outros fatores estariam relacionados com a expressão de sibilância não atópica/fenótipos de asma.

Métodos: Um total de 1.982 crianças do sul do Brasil, com uma idade média de 10.1 ± 0.76 anos, completaram um questionário sobre asma, e 1.011 foram avaliados para parasitose intestinal e atopia usando testes cutâneos.

Resultados: Sibilância nos últimos 12 meses foi reportada por 25.6% e 9.3% demonstrou asma recorrente; 13% tinham testes cutâneos positivos e 19.1% eram positivos para algum tipo de helmintos. A maioria das crianças com sibilância ou asma apresentava teste cutâneo negativo; entretanto a sibilância severa era mais prevalente entre a minoria atópica. A infecção por helmintos estava inversamente associada com testes cutâneos positivos. Bronquiolite ≤ 2 anos de vida foi o maior fator de risco independente para asma não atópica aos 10 anos de vida; outros fatores de risco são: alta carga de infecção de *Ascaris*, história familiar de asma e testes cutâneos positivos.

Conclusões: A maioria da asma ou sibilância era do fenótipo não atópico, sugerindo que alguns helmintos poderiam atenuar o efeito da expressão atópica da doença, enquanto que a bronquiolite viral predispõe mais especificamente a sintomas recorrentes das vias aéreas.

UNITERMOS

Alergia, bronquiolite, helmintos, infecção parasitária, asma não atópica, sibilância.

SUMMARY

Objective: Asthma is common in urban centres in Latin America, but atopic asthma may not be the main phenotype among children. Helminth infections are highly prevalent in poor populations, and it was hypothesised that they attenuate allergic asthma, whereas other factors are related to the expression of a nonatopic wheeze/asthma phenotype.

Methods: A total of 1,982 children from Southern Brazil with a mean \pm SD age of 10.1 \pm 0.76 yrs completed asthma questionnaires, and 1,011 were evaluated for intestinal parasites and atopy using skin-prick tests (SPTs).

Results: Wheeze in the previous 12 months was reported by 25.6%, and 9.3% showed current asthma; 13% were SPT-positive and 19.1% were positive for any helminths. Most children with either wheeze or asthma were SPT-negative; however, severe wheeze was more prevalent among the atopic minority. Helminth infections were inversely associated with positive SPT results. Bronchiolitis before the age of 2 yrs was the major independent risk factor for asthma at age 10 yrs; high-load *Ascaris* infection, a family history of asthma and positive SPT results were also asthma risk factors.

Conclusions: Most asthma and wheeze are of the nonatopic phenotype, suggesting that some helminths may exert an attenuating effect on the expression of the atopic portion of the disease, whereas viral bronchiolitis predisposes more specifically to recurrent airway symptoms.

KEY WORDS

Allergy, bronchiolitis, helminths, intestinal parasites, nonatopic asthma, wheeze.

CAPÍTULO I

1 INTRODUÇÃO

As patologias alérgicas são um dos principais problemas de saúde das sociedades modernas, entre as quais 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 saúde.²

Dentro dessas patologias a asma aparece como uma síndrome clínica complexa com diferentes fenótipos. O conhecimento da sua patogênese sofreu mudanças dramáticas nas últimas três décadas, o interesse sobre a ocorrência e as causas dessa doença nas mais diversas regiões do planeta determinaram a evolução e o aperfeiçoamento dos métodos epidemiológicos de investigação, condicionando frequentes mutações de conceitos e consensos, na tentativa de explicar as origens das diferentes prevalências e avaliar sua forma de evolução ao longo dos anos.³

Apesar do grande avanço nos conhecimentos relacionados a essa patologia, estudos epidemiológicos recentes documentaram resultados contraditórios com relação às mudanças da prevalência das doenças alérgicas, uns evidenciando decréscimo ou estabilidade,⁴⁻⁶ outros aumento das tendências,^{7,8} como o descreve von Hertzen em recente artigo de revisão.⁹

Os entendimentos dos mecanismos causais ou associativos desses resultados conflitantes ainda são temas centrais de pesquisa principalmente pelas características multifatoriais da enfermidade.¹⁰

Alguns estudos 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).¹¹

b) as enormes variações de prevalência entre países ou áreas, ainda que em regiões geograficamente adjacentes (variação espacial).¹¹

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 colaboradores.¹² 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, hiper-responsividade 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).¹²

Esses resultados, 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. Assim, 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 ter relação com a maior prevalência desse grupo de doenças.¹³ 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).^{12,14}

Apesar das evidências demonstrando aumento importante na prevalência de asma e alergias nos estudos realizados com várias populações em diferentes países, parece que outros fatores além das mudanças em aspectos de higiene e saúde pública¹³ como a migração de populações de países menos desenvolvidos para outros mais afluentes,¹⁵ ou de áreas rurais para cidades urbanas¹⁶ são pontos a serem observados.

Importantes diferenças de prevalência de asma foram encontradas dentro de áreas de um mesmo país.¹⁷ Assim em Gâmbia, Etiópia, Kenya e África do Sul a prevalência de asma é alta nas regiões urbanas comparadas as baixíssimas taxas observadas nas áreas rurais.¹⁷⁻¹⁹ Nos últimos 20 anos, os estudos realizados na África

demonstraram 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.²⁰

Em estudo recente, realizado na cidade de Lima (Peru) onde a prevalência de sibilância nos últimos 12 meses pelo estudo ISAAC (International Study of Asthma and Allergies in Childhood) era de 26 %, ²¹ Penny e colaboradores estudando uma população de baixa renda de uma favela próxima à cidade de Lima, encontrou uma prevalência inferior a 10%. O achado mais importante desse estudo foi a não associação entre a sibilância nos últimos 12 meses e atopia (por teste cutâneo), sugerindo que a asma nessa população não estaria relacionada à ocorrência de alergia.²²

Perkkarinen²³ reporta também fenótipos diferentes de asma entre crianças da Finlândia e Karelia na Rússia, manifestando-se com uma inconsistente correlação entre testes cutâneos, marcadores sorológicos de alergia e sintomas, sugerindo uma diferente etiologia nas desordenes alérgicas nesses dois países vizinhos.

Para tentar explicar esses resultados, vários fatores ambientais associados a possíveis fatores de risco, como industrialização, exposição à alergenos, poluição, mudanças de dieta e amamentação entre outros têm sido estudados, entretanto, outro grupo de variáveis, como o das infecções, demonstra uma consistente associação negativa com atopia e doenças alérgicas, dando corpo à chamada “teoria da higiene”.^{13,24}

Essa teoria ganha suporte nos estudos realizados em filhos de famílias com estilo de vida antroposófico nos quais as crianças não vacinadas e com estilo de vida “mais natural” seriam mais frequentemente expostas a infecções, apresentando menor incidência de doenças alérgicas.²⁵ 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.²⁶

Existe atualmente um grande interesse na hipótese de que a baixa prevalência de asma e outras doenças alérgicas observadas nas sociedades rurais dos trópicos poderiam ser atribuídas, ao menos em parte, ao efeito protetor das infecções parasitárias.²⁷

A associação entre parasitose e asma ou doenças alérgicas tem sido muito estudada destacando-se autores que confirmam que as infecções por helmintos poderiam ter um papel protetor no desenvolvimento de doenças alérgicas,²⁸⁻³⁰ ao mesmo tempo outros estudos apresentam resultados contraditórios.^{31,32}

Nesta linha de raciocínio, torna-se importante questionar se existe fundamento biológico plausível para explicar uma associação entre infecções cedo na vida, parasitose e asma.³³ Assim, a teoria da higiene que argumenta que as baixas taxas de alergias nos países em desenvolvimento seriam causadas pelas múltiplas infecções nas crianças condicionando uma resposta imune com predomínio Th1,¹ precisaria ser controlada ou adequada às infecções por helmintos, e as infecções virais nos primeiros anos de vida, que são de alta prevalência nesses países, com possível impacto no equilíbrio do sistema imune.²⁸

Levando em conta esses resultados poderíamos sugerir a hipótese de que grande parte da ocorrência de asma em populações de baixa renda nos países em desenvolvimento não estaria relacionada à atopia, mas sim relacionada a fatores ambientais que alterariam a resposta pulmonar levando a situação de resposta brônquica exagerada, provocando simultaneamente, um bloqueio ao desenvolvimento de alergia, assim estaríamos observando um fenótipo diferente, seriam os “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 levou ao aperfeiçoamento de um método padronizado que permitisse comparações regionais, nacionais e mesmo internacionais que não sofressem a influência de fatores culturais, ou relativos ao idioma de cada país. Assim em 1990, em resposta a essas necessidades chegou-se à proposta do “International Study of Asthma and Allergies in Childhood” (ISAAC).³⁴

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) promover 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.

O estudo ISSAC 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 alérgenos específicos e um padrão determinado de sintomas de asma. A primeira fase do estudo

procurou, através de questionários padronizados e de vídeos, avaliar a ocorrência e a severidade de sinais e sintomas de asma, rinite alérgica e eczema em 155 centros espalhados em 56 países diferentes. Foram coletados os dados em crianças na faixa etária entre 13 a 14 anos, e na faixa de 6 a 7 anos, a coleta foi concluída durante o final de 1995 e início de 1996.³⁴

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.

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.³⁴

Os questionários confirmaram sua aplicabilidade e reprodutibilidade³⁵ 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.³⁶ Para rinoconjuntivite e eczema, as áreas de baixa prevalência foram às mesmas que as registradas para os sintomas de asma.³⁶

A segunda fase do estudo teve como objetivo identificar os fatores relacionados às diferenças encontradas na primeira fase, o papel da sensibilização atópica, a influência de fatores ambientais e de estilos de vida, foram o foco de atenção na segunda fase do estudo.³⁷

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,³⁸ do qual participaram 17 centros colaboradores de nove países, 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 a 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.³⁹ Após a versão do questionário para o português (cultura brasileira), ele foi validado (validação aparente) e aplicado a escolares das duas faixas etárias.⁴⁰

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.³⁹ Tal fato pode refletir erros na memória, a não realização do diagnóstico, ou ainda o emprego de sinônimos para diagnosticar a doença.

Os números brasileiros mostram-se superiores aos encontrados na América Latina como um todo, onde 17% dos adolescentes entre 13 e 14 anos apresentavam sibilância nos últimos doze meses. Resultados semelhantes foram obtidos com a mesma metodologia no Canadá, Peru e Irã. No Brasil a prevalência cumulativa de asma variou entre 4,8% em Itabira até 21,9% em Porto Alegre para crianças de 13 a 14 anos.⁴¹

Dados recentes coletados em Pelotas/RS⁴² demonstraram uma prevalência cumulativa de 31% e sibilância nos últimos doze meses de 16,8% (em Porto Alegre a sibilância nos últimos doze meses foi de 24,7%), demonstrando que provavelmente em Pelotas exista uma maior preocupação em classificar os pacientes como sendo asmáticos.

Assim 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

A asma é uma doença heterogênea, com sinais e sintomas que variam de um indivíduo a outro e num 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.⁴³

A maioria dos estudos epidemiológicos sugere que existem diferentes fenótipos de asma com condições variadas que segue uma via final comum, caracterizada pela obstrução brônquica recorrente.⁴⁴

Existe um grupo de crianças sintomáticas chamadas de sibilante-asmáticos transitórios precoces da infância que resolvem seus sintomas até os três anos de idade. As crianças deste grupo apresentam sibilâncias não relacionadas a antecedentes familiares de asma ou à sensibilização alérgica.⁴⁵ 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 seis anos de vida, 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.⁴⁴

A melhor explicação para este fenômeno seria 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 teria menos sintomas de sibilância.⁴³

Outros fatores de risco para sibilância transitória incluem a prematuridade que condiciona a uma via aérea pequena,⁴⁶ 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 Th2.⁴⁷ 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.⁴³ Stein e colaboradores num 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.⁴⁸

Outro fator associado ao aumento da probabilidade do lactente apresentar sibilância é a baixa idade materna.⁴⁹ A explicação para esse fato não é muito clara, mas postula-se que lactentes nascidos de mães jovens apresentariam uma menor função pulmonar nos primeiros anos de vida, que persistiria até os 6 anos de idade.

Outro fenótipo de sibilantes estaria composto por crianças não atópicas, sem histórico familiar de atopia que persistiriam sibilando além dos 6 anos, mas que tendem a melhorar na pré-adolescência. Uma das possíveis explicações para este fenótipo seria uma instabilidade/labilidade exagerada das vias aéreas a estímulos do meio ambiente (infecções virais, fumaça de cigarro, poeira domiciliar, mudanças bruscas de clima). Esse 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.⁴⁴

Nesse grupo as infecções respiratórias agudas seria o principal fator desencadeante de quadros obstrutivos. A função pulmonar desde o nascimento até os 11 anos de idade, estaria 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.⁴⁴

No estudo de coorte de Tucson, analisou-se a relação entre VSR (vírus sincicial respiratório) e sibilância demonstrando-se que os pacientes com infecção por VSR nos primeiros três anos de idade apresentavam significativamente maiores riscos de ter sibilâncias durante os primeiros 10 anos de vida, mas esse risco diminuía com a idade.⁵⁰

Assim aos 13 anos, o fato de ter tido uma infecção por VSR 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 VSR e sensibilização alérgica posterior, independente de antecedente familiar de asma.⁵¹

O estudo de Tucson permitiu detectar importantes conclusões, apesar de a infecção por VSR ser um fator de risco para sibilância na infância, esses eventos virais permanecem relacionados à sibilância aos 13 anos de idade, independentemente de

história familiar de atopía, sensibilização alérgica ou outros fatores de risco conhecidos.⁵¹

Existem evidências que nos países em desenvolvimento o fenótipo de sibilância não atópica seria mais prevalente que o da atópica,⁵¹ mas ao mesmo tempo outros autores também demonstraram que, nos países desenvolvidos aproximadamente 40% dos escolares que sibilam não são atópicos.^{52,53}

O subgrupo de maior risco de apresentar persistência dos sintomas durante um período maior de tempo e fazer quadros mais graves são os que apresentam características de atopía, 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 estaria associado com patologia mais severa e com maior hiperreatividade brônquica.⁴³

Essas são, em geral, crianças que desde cedo manifestam outros sinais clínicos de atopía, 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 sibilaram na infância, mas essa função declina significativamente na idade de 6 anos.⁴⁴

Nesse tipo de fenótipo de asma atópica a sensibilização precoce incrementa a possibilidade de maior morbidade obstrutiva e inflamatória da via aérea, implicando num maior risco de diminuição da função pulmonar. Vários estudos têm demonstrado que os quadros de sibilância recorrente na infância teriam uma estreita associação a

títulos elevados de imunoglobulina E, com sensibilização a aeroalergenos locais,⁵⁴ ficando assim demonstrado que a sensibilização precoce (antes dos 8 anos de vida) e não a tardia estaria associada a um aumento do risco de desenvolver hiper-reatividade brônquica e asma.⁵⁵

Sherill num estudo na coorte de Tucson também demonstrou que as concentrações elevadas de imunoglobulina IgE aos 9 meses estavam relacionadas diretamente com um maior risco de apresentar sibilância persistente, o que indicaria que existe uma forma de sensibilização mediada por IgE durante os primeiros anos de vida.⁵⁶

Desta maneira é importante lembrar que a atopía é um fator de risco importante para a persistência e a maior gravidade dos sintomas de asma,⁵⁷ como também para recaídas na adolescência.⁵⁸

Recentemente foi descrito um quarto fenótipo de aparição tardia que estaria relacionado ao sexo feminino e a obesidade na idade puberal.^{59,60}

Castro Rodrigues e colaboradores encontraram associação entre mulheres obesas ou com sobrepeso antes dos 11 anos de vida e sibilância recorrente aos 11-13 anos. Esse efeito seria mais evidente entre as mulheres que tiveram a sua puberdade antes do 11 anos de vida levantando a hipótese de que mudanças na regulação do tônus da via aérea poderiam incrementar o risco de desenvolvimento de asma entre as meninas que ficaram com sobrepeso ou obesas durante a idade escolar ou outra explicação plausível poderia estar relacionada a um subgrupo de mulheres com alterações genéticas nos receptores responsivos dos hormônios femininos.⁵⁹

Complexas associações de predisposição genética e exposição ao meio ambiente nos primeiros anos de vida são cruciais para o desenvolvimento de asma ou sibilância na infância. Identificar de que maneira esses fatores estão associados aos diferentes fenótipos poderiam melhorar a compreensão da etiologia das doenças alérgicas em crianças.⁶¹

2.3 ASMA ATOPICA E NÃO ATOPICA

Embora exista uma comprovada associação entre o estado atópico num indivíduo e o desenvolvimento de doença alérgica essa relação não é simples. Diferenças individuais com similares características atópicas podem estar presentes com manifestações de diferentes condições alérgicas ou se apresentar como uma doença não alérgica.⁶²

Vários estudos epidemiológicos têm levantado a hipótese que diferentes fenótipos de asma existem na infância.^{44,63,64} Assim na idade de 9-12 anos dois fenótipos de asma poderiam coexistir: sibilância não atópica e IgE associada com sibilância e asma.⁴⁴

A elevação da IgE tem demonstrado correlação com sintomas de asma ou diagnóstico médico de asma a pesar da ausência de atopia, (definida pelo resultado dos testes cutâneos) levando a idéia de que a atopia é um paralelo evento na patogenia da asma e que a super-estimação dela como causa de asma poderia ter atrasado pesquisas em importantes possíveis mecanismos etiológicos para o desenvolvimento da doença.⁵²

A idade de 13 anos a maioria das crianças que tem asma, parecem estar relacionada com os níveis de IgE.⁵¹ Entretanto Pearce e colaboradores,⁵² analisando numerosos estudos, demonstraram que somente 58% das crianças com asma atópica tinham algum teste cutâneo positivo e 66% apresentavam altos níveis de IgE, sugerindo que a importância da atopia como causa de asma poderia estar supervalorizada. No entanto, sabe-se que entre as crianças com algum sintoma respiratório aquelas que têm asma atópica são as que mais facilmente desenvolveram doença asmática comparada com as não atópicas.⁶⁵

Estudos epidemiológicos em asma realizados em países em desenvolvimento têm demonstrado uma baixa proporção de asma atópica, 21% em Peru,²² 26% na Estônia,⁶⁶ e 44,2% no Chile,⁶⁷ levando a hipótese que a exposição a diferentes fatores poderiam modular a relação entre asma e alergia, como o contato com helmintos,⁶⁸ a exposição de crianças a infecções⁵¹ ou a endotoxinas.⁶⁹ nos primeiros anos de vida.

Garcia-Marcos⁷⁰ em recente estudo chama atenção a que a asma atribuída a atopia poderia sofrer o impacto do clima nos aeroalergenos das diferentes regiões, influenciando na quantidade de polens, alergenidade, sazonalidade, distribuição e na exposição a outros alergenos como mofo, ácaros e barata.⁷¹

Alguns pesquisadores têm chamado a atenção sobre a presença de diferentes fatores de risco para asma atópica e asma não atópica em crianças.⁶⁵

Court demonstrou que o sexo masculino era um fator de proteção para sibilância no grupo dos atópicos e quem pertenceria a um nível social baixo ou morava em área

urbana teria uma alta prevalência de sibilância entre os não atópicos. Entretanto no estudo de Garcia-Marcos⁵³ o sexo masculino foi um independente fator de risco para sibilância somente para atópicos. Resultados semelhantes foram encontrados por Kurukulaaratchy.⁷²

Lowe⁷³ tem sugerido que existiria uma significativa interação entre a asma materna e crianças com asma atópica. Para Kurukulaaratchy⁷² mesmo na ausência de atopia, a asma materna estaria independentemente associada com sibilância aos 10 anos de idade. Isso concorda com os resultados do estudo de Tucson associando a asma materna com asma em crianças com *Alternaria* negativas nos testes cutâneos (alergeno de predominância local). Os mecanismos para esta relação permanecem obscuros, mas Halonen⁷⁴ e colaboradores sugerem que poderiam estar envolvido fatores intra-uterinos.

Garcia-Marcos⁵³ reporta que o impacto da mãe fumante nos primeiros anos de vida e a sibilância recorrente entre os 9-12 anos de idade diferiria entre as crianças com asma atópica e não atópica, constituindo um significativo e independente fator de risco somente entre o grupo de não atópicos. Esses resultados também foram demonstrado por Ronmark⁷⁵ e mais recentemente por Priftanji,⁷⁶ diferentemente dos encontrados por Halonen e colaboradores.⁷⁴

No estudo de Kurukulaaratchy⁷² a análise univariada demonstrou que pais fumantes em toda as idades, a exclusiva alimentação por fórmulas nos 3 primeiros meses de vida, e as infecções recorrentes na infância eram significativos fatores de risco para sibilância não atópica. Entretanto, na análise multivariada somente as infecções

pulmonares recorrentes até os 2 anos de vida persistiram como independente fator de risco para asma não atópica.

Oddy⁷⁷ identificou a doença sibilante nas vias aéreas inferiores como fator de risco de asma recorrente aos 6 anos de vida tanto em crianças atópicas como nas não atópicas. von Mutius⁷⁸ encontrou alto risco de asma após exposição a infecções nos primeiros anos de vida no grupo de asma não atópica. Esses resultados também foram sustentados no estudo de Tucson demonstrando não significativa associação entre infecções nas vias aéreas inferiores nos primeiros anos de vida e sensibilização alérgica na idade de 6-11 anos de vida.⁵¹

Entre outros fatores de risco relacionados com asma não atópica destacam-se a presença de mofo nas paredes de casa,⁵³ umidade no lar,⁷⁵ e a infecção por vírus respiratório sincicial nos três primeiros anos de vida.⁵¹

A diferente evolução da função pulmonar entre a asma atópica e não atópica têm sido tradicionalmente reportados em numerosos estudos epidemiológicos.^{79,80} Apesar de que alguns estudos clínicos reportam similares resultados na função pulmonar entre crianças atópica e não atópicas,^{81,82} outros demonstraram importantes alterações.

Assim, no estudo de Clough⁸³ as crianças atópicas na idade de 7-8 anos com tosse e sibilância tinham FEV1 baixo, importante hiper-reatividade brônquica, grande variabilidade no pico de fluxo e um aumento na severidade dos sintomas quando comparadas com os não atópicos. Similares resultados foram encontrados por

Kurukulaaratchy⁷², entretanto o diagnóstico de asma e o uso de esteróides inalados não foi diferente entre os dois grupos.

Outros estudos demonstraram que a hiper-reatividade para monofosfato de adenosina,⁸⁴ óxido nítrico exalado,⁸¹ e marcadores de remodelação⁸⁵ eram mais prevalentes na asma atópica comparado com a não atópica.

Castro Rodriguez⁸⁶ propõe que a asma atópica e a não atópicas nas crianças de países em desenvolvimento apresentariam diferentes características clínicas, funcionais e epidemiológicas, mas a pesar disso, os fatores de risco para sibilância apresentados no seu estudo para asma não atópica (maior consumo de cigarro em seus lares, história de pneumonias, e asma ou sibilância cedo na infância), e para asma atópica (mais episódios de exacerbações de asma severa e maior número de consultas ou hospitalizações) são semelhantes a os encontrados em países desenvolvidos.⁷²

Para Bottini⁸⁷ além de epidemiológicas e clínicas diferenças entre asma atópica e não atópica existiriam, também, imunopatofisiológicas e genéticas diferenças entre esses dois grupos. Entender os mecanismos envolvidos não somente na patogenia da asma atópica como, também, da asma não atópica abriria as portas a novas terapêuticas para esses crônicos e severos pacientes.⁸⁸

2.4 HIPOTESE DA HIGIENE

As doenças alérgicas são complexas desordens inflamatórias que se desenvolvem sob a influência de fatores de riscos genéticos e ambientais. Nos últimos anos vários polimorfismos genéticos têm sido demonstrados e associados com uma ou mais doenças alérgicas.⁸⁹⁻⁹¹

A pesar disso é aceito que os fatores genéticos por si só não podem ser considerados responsáveis pelas mudanças rápidas de prevalências dessas doenças observadas nos países desenvolvidos nas últimas décadas.⁹²

As mudanças ambientais e a subsequente interação de complexos genético-ambientais seriam responsabilizadas por essas mudanças.⁹³ Desta forma os fatores ambientais a que as crianças seriam expostas nos primeiros anos de vida ao interagir com específicos genótipos influenciariam o sistema imunológico para a proteção ou indução das doenças alérgicas.⁹⁴

Estudos epidemiológicos têm demonstrado um significativo aumento das doenças alérgicas⁹⁵ e paralelamente um importante decréscimo da incidência e prevalência de doenças infecciosas no mesmo período de tempo,⁹⁶ conjuntamente com melhores condições de saneamento básico, econômicas, mudanças nos hábitos de higiene pessoais e do estilo de vida, aumento do uso de vacinas, antibióticos, e alimentos industrializados²⁵.

Todas essas observações sugerem uma inversa relação entre as melhores condições de vida e de higiene com o aumento do risco de desenvolver doenças alérgicas. A possível explicação para essa relação foi chamada por Strachan de “hipótese da higiene.”¹³

Ele observou que as crianças nascidas em lares com poucos filhos, pareciam ter um maior risco de desenvolver rinite, sugerindo que esses resultados poderiam ser explicados por uma redução na exposição a infecções cedo na infância, devido a uma redução do tamanho da família.¹³

Inicialmente o mecanismo plausível considerado para explicar esse paradigma estaria relacionado a uma polarização da resposta nos fenótipos diferentes dos linfócitos T-helper: Th1 e Th2, que se desenvolvem em uma célula progenitora comum e que apresentam respostas imunológicas diferentes.¹⁰

Durante a gravidez existiria uma polarização do sistema imune a uma resposta Th2, para proteger a placenta dos efeitos potencialmente tóxicos do IFN- γ . Pequenas quantidades de alérgenos, através da placenta, poderiam influenciar na manutenção da resposta Th2, e poderíamos dizer que nascemos imunologicamente imaturos e que a vida intra-uterina e os primeiros meses de vida seriam cruciais à maturação imunológica.¹⁰

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 com história familiar de atopia e em sujeitos com risco para desenvolver

sintomas de asma, esta transição estaria atrasada, mantendo um predomínio de produção de células tipo Th2.¹⁰

A exposição a agentes infecciosos nos primeiros anos de vida estaria associada à estimulação das células imunes para uma resposta Th1, que pode ser protetora ao desenvolvimento de asma alérgica ou atopia.¹ Assim quando se tiver contato com um alérgeno se o sistema imune estiver imaturo, ou seja, polarizado para uma resposta Th2, porque não houve contato prévio com germes, se desenvolveria atopia, se já houver uma exposição e, desta maneira, uma resposta Th1, o risco de desenvolver doenças alérgicas seria menor.¹⁰

Contudo seja qual for o mecanismo envolvido, é cada vez mais claro que a hipótese da higiene, não parece ao menos sozinha, explicar as tendências temporais nem os padrões globais de prevalência de asma.⁹⁷ Embora os mecanismos relacionados à resposta do tipo Th1 e Th2 são de grande importância para o desenvolvimento de doenças alérgicas, atualmente são insuficientes para explicar os efeitos relacionados à hipótese da higiene.⁹⁸

Inúmeros estudos epidemiológicos e imunológicos têm questionado as idéias de Strachan, mas lamentavelmente em muitos deles faltam consistência e coerência.⁹⁹ Assim no confronto dessas deliberações novos aspectos para a hipótese da higiene tem se proposto, levando em conta três aspectos fundamentais:

- a) o potencial rol das aparentes ou inaparentes infecções por bactérias ou vírus.
- b) a importância da exposição a micróbios não invasivos do meio ambiente.

c) a influencia de cada exposição ou infecção na resposta inata ou adaptativa do sistema imune.¹⁰⁰

Ao mesmo tempo devemos entender de que maneira a carga microbiana afetaria as doenças alérgicas, entre elas a asma, levando em conta as seguintes categorias.¹⁰¹

1. Tipo de Infecções: bactérias, parasitas, vírus; patogênicos ou sub-clínicos.
2. Componentes microbianas: endotoxinas, outros receptores Toll-like (TLR), microorganismos associados a *Staphylococcus aureus* superantigenicos.
3. Colonização intrainestinal: lactobacillus, bacteriodes, parasitas.
4. Micróbios do solo.
5. Forças que reduzem a carga microbiana: antibióticos, imunizações, medidas de higiene de saúde pública e pessoais, redução à exposição a micróbios.

Alem disso, devem-se considerar os fatores ambientais protetores que quando ausentes aumentam os riscos de asma. Entender a relação entre a hipótese da higiene e à exposição ao micróbio será o que nos permitirá avaliar resultados saudáveis ou prejudiciais, dependendo do:

1. tipo de micróbio ou de seus componentes;
 2. fenótipos de doenças;
 3. tempo da exposição (ex. exposição cedo na vida antes do desenvolvimento da doença ou após a patologia atópica já estar instalada);
-

4. dosagem e combinação de exposição;
5. contribuição genética para a variação na resposta a essa exposição
6. porta da exposição: ingestão, inalação e cutânea.¹⁰¹

Com relação a os **micróbios e seus componentes**, alguns aparecem primariamente como protetores e em outras situações podem ter relação primaria causal com a doença.¹⁰¹

Assim, embora a endotoxina, tenha sido primariamente considerada como indutora de um efeito protetor, promovendo o desenvolvimento de uma resposta imune de tipo Th1, dois recentes estudos epidemiológicos um realizado nos Estados Unidos (*National Survey of Lead and Allergens in Housing study*)¹⁰² e outro no sul de Manchester na Inglaterra¹⁰³ demonstraram alta prevalência de asma relacionada a altos níveis de endotoxina.

Para melhor entender os efeitos das endotoxinas, e necessário saber em que dosagem elas teriam efeitos protetores¹⁰⁴ ou de risco.¹⁰⁵ Um estudo realizado com crianças nascidas e criadas no interior de New York revelou níveis de endotoxina em seus lares mais altos que os achados nas famílias das zonas urbanas da mesma cidade, mas ao mesmo tempo os níveis eram mais baixo que os encontrados nos lares de fazendas de áreas rurais.¹⁰⁶

Na relação entre a **influência dos fenótipos** e a manifestação de doenças alérgicas, podemos ver que a exposição a alguns micróbios que protegem contra algumas manifestações alérgicas, podem ter efeitos diferentes associados com outras doenças alérgicas como a asma.¹⁰¹

Fenótipos de asma com diferentes “marcadores” biológicos e historia natural são bem reconhecidos como atopia associada à asma, sibilantes transitórios, sibilantes não atópicos e endotoxina e hipersensibilidade a asma.¹⁰¹

No contexto da hipótese da higiene a exposição a alguns micróbios pode exacerbar um tipo de alergia, mas pode proteger para outro. Perzanowski¹⁰¹ demonstrou que os níveis de endotoxinas estavam associados com menos dermatite atópica na infância, mas ao mesmo tempo, com alta sibilância aos 2 anos de idade. Similares resultados foram encontrados em estudos de coorte realizados em cidades do interior de outras metrópoles.¹⁰⁷⁻¹⁰⁹

Esses importantes trabalhos revelam resultados opostos para dermatite atópica e para sibilância em crianças jovens, implicando que de fato existe uma relação entre o meio ambiente, diferentes estilos de vida, níveis de endotoxina e a aparição de sintomas atópicos entre as crianças que moram ou não em cidades do interior.¹⁰¹

Numerosos estudos têm demonstrado que o efeito da exposição microbiana esta relacionado com o **momento** “*Timing*” dessa exposição, principalmente em crianças e em adolescentes, nos quais seus organismos estão em constantes estádios de

desenvolvimento e maturação, definindo processos de vulnerabilidade para influências intrínsecas imunológicas somente em certos estágios do desenvolvimento.⁹⁸

Assim fatores pré-natais podem jogar um significativo papel já seja através de mecanismos que atuam intra-útero ou pela modulação genética em subsequentes estágios do desenvolvimento. Desta maneira os genes alterados poderiam interagir com o meio ambiente em diversos momentos, contribuindo para mecanismos desencadeantes de diversas condições atópicas.⁹⁸

Com relação à **dosagem de exposição microbiana e co-exposição a outros micróbios**, podemos observar que o resultado entre a exposição a um determinado micróbio e o desenvolvimento de doença alérgica não tem somente uma direção.

A exposição a níveis altos ou baixos de endotoxina em zonas rurais ou urbanas, poderá ter efeito protetor ou indutor de doenças alérgicas.¹⁰⁶ Isso dependerá não só da dose de exposição senão, também do tempo de exposição durante os primeiros anos de vida, e a presença ou ausência de co-fatores ambientais e genéticos.¹¹⁰

Com relação à co-exposição, a carga microbiana em diferentes locais ou lares pode desencadear resultados diferentes dependendo dos componentes microbianos que atuam juntos, ao que se soma a interferência dos alérgenos, poluentes do ar e de outros ingredientes do meio ambiente.¹⁰¹

A interação da exposição micróbios e a **influência genética** podem ser comprovadas no estudo COAST (*Childhood Origins of ASTHMA*),¹⁰⁷ onde crianças que tinham cachorros apresentavam baixa prevalência de dermatite atópica, mas somente em

aquelas com um polimorfismo funcional em CD14 que aumentaria os níveis do mesmo. Desta maneira CD14 realçaria a resposta a endotoxina, aparecendo assim a endotoxina como um fator de proteção para o cachorro, embora CD14 poderia também realçar respostas de outros componentes microbianos semelhantes à endotoxina.

Em crianças que moram em fazendas a TLR2 promove polimorfismos regionais que foram associados com menos asma e atopía, e ambas TLR2 e CD14 estariam aumentadas nas amostras de sangue de crianças que moram em fazendas, destacando a relevância da ligação TLR2 e CD14, assim como a do ácido murâmico no cenário das crianças de fazendas.^{111,112}

Rotas de exposição: similar ao efeito da exposição a alérgenos, e sensibilização e desensibilização, há motivos para acreditar em ótimos caminhos na exposição microbiana e efeitos protetores e seguros na pele, no trato gastrointestinal ou nas vias respiratórias superiores ou inferiores.

Amostras de ar ambiente com altos níveis de endotoxina em lares com cachorro, mas não com gato, sugere que casa com cachorros podem ter um efeito protetor de doenças atópicas condicionado por endotoxina inalável.¹¹³

Numerosos estudos epidemiológicos nas últimas décadas tem tentado demonstrar que a hipótese da higiene não é uma simples idéia, mas sim uma complexa interação de múltiplos fatores. Concordando com esse conceito von Mutius,¹⁰⁰ em recente artigo, recomenda que para entender a hipótese da higiene devem ser levado em conta quatro dimensões de peças de um quebra cabeça.

Essas peças compreenderiam várias doenças alérgicas incluídas em diferentes fenótipos, tempos de exposição, diferentes exposições ambientais, e a presença de sujeitos geneticamente susceptíveis que reagiriam a essas exposições.

2.5 PARASITOSE E ASMA

As infecções por helmintos intestinais são uma das principais patologias entéricas em crianças de diversas regiões do mundo. As primeiras infecções ocorrem na infância e podem persistir até a idade adulta com exposições repetidas em um ambiente contaminado.¹¹⁴

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, estando associadas à desnutrição, ao atraso no crescimento e no desenvolvimento cognitivo.²⁴

As parasitoses são provavelmente as mais prevalentes e persistentes de todas as infecções em crianças na maioria das regiões dos trópicos.³⁰ 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*.¹¹⁵

O estudo ISSAC (*International Study of Asthma and Allergies in Childhood*) demonstrou uma alta prevalência de doenças alérgicas em países industrializados comparado com países de economia agrícola, com importantes diferenças de prevalências de alergia entre as áreas rurais e urbanas nos trópicos, com altas taxas de doenças alérgicas em populações nas áreas urbanas.²¹

Essas diferenças de prevalência indicariam 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.²⁰

Devido à importância clínica das diferenças da epidemiologia das doenças alérgicas nas últimas décadas, nos países desenvolvidos e em desenvolvimento, tornou-se necessário a investigação dos fatores responsáveis por essas mudanças de prevalência.¹

Recentes estudos¹¹⁶ têm sugerido que as infecções parasitárias poderiam ter um efeito protetor sobre o desenvolvimento das enfermidades alérgicas^{24,30} enquanto que outros apresentam resultados contraditórios.^{31,32}

Sabemos que as infecções parasitárias são muito comuns nos países desenvolvidos, onde sistemáticos programas de erradicação são introduzidos em muitas áreas. Embora a erradicação seja benéfica em muitos aspectos individuais e de saúde pública, conforme a hipótese que as infecções parasitárias poderiam proteger contra as doenças alérgicas, existiria a possibilidade de que a erradicação poderia resultar num aumento da ocorrência de asma e de outras manifestações alérgicas.¹¹⁷

A relação entre alergia e as infecções por helmintos tem chamado a atenção dos pesquisadores, procurando uma relação entre as inflamações alérgicas provocadas pela resposta imune do hospedeiro, os alérgenos do meio ambiente e os antígenos parasitários.¹¹⁸

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. 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.²⁴

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.¹¹⁶

2.5.1 Estudos epidemiológicos sobre a relação entre as parasitoses e alergia

Diversos estudos têm demonstrando que as doenças alérgicas são menos prevalentes nos países em desenvolvimento.²¹ Tentar entender os fatores que levam a essas diferenças de prevalência em algumas áreas geográficas ajudaria a desenvolver estratégias que previnam o desenvolvimento da marcha alérgica global.

Os estudos nessa área são complexos não só devido ao número interminável de variáveis relacionadas aos fatores genéticos e do meio ambiente, mas também devido às diferenças sociais e culturais que podem complicar ao levantamento de dados através de questionários. Além disso, a definição de “asma” em estudos epidemiológicos ainda está aguardando uma resposta unificada.^{119,120}

A pesar de todos esses obstáculos, importantes trabalhos foram realizados na África,¹⁷ China³¹ e América do Sul,³⁰ descrevendo fatores genéticos, imunológicos e do meio ambiente associados a 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 hiper-reatividade brônquica e a identificação de asma através de questionários,^{19,27} tentando acelerar a identificação de fatores de risco específicos ou mecanismos protetores que operam nos desordens alérgicos.

Um extenso estudo ISAAC realizado na América Latina³⁸ demonstrou uma prevalência de asma alguma vez na vida variável entre 5,5- 28%. Os autores sugeriram

que nas áreas onde as infecções eram desenfreadas não parecia existir proteção para atopia. Nesse estudo não há nenhuma indicação se o levantamento foi realizado em áreas urbanas ou rurais, e não existe referência de nenhuma medida de exposição ou presença de infecções.

Outros pesquisadores mediram a presença real de infecções nas comunidades estudadas tentando avaliar a relação inversa entre a infecção por helmintos e prova cutânea para aeroalergenos positiva, com evidencia de redução do risco de atopia, relacionada à exposição à alta carga parasitaria de helmintos,^{24,29,30} ao mesmo tempo outros autores demonstraram o aumento desse risco.^{31,32}

Cooper, num estudo de fatores de risco para atopia numa área rural do Equador, demonstrou uma relação inversa entre infecção por helmintos e atopia, independente de outros importantes fatores de risco, como confinamento e nível socioeconômico.¹²¹

Outro estudo do mesmo autor conclui que as infecções parasitárias protegeriam 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* estaria associada a uma redução da prevalência de alergia nos testes cutâneos, mas não a redução dos sintomas alérgicos nas crianças do Equador.¹²²

Esse mesmo pesquisador estudou a associação da infecção por *Ascaris lumbricoides* com citocinas Th2¹²³ concluindo que os adultos jovens que moram numa região endêmica para *Ascaris lumbricoides* no Equador, produziram uma importante polarização de resposta de citocinas Th2 (IL4 - IL5), em resposta a antígenos de *Ascaris*.

Num estudo randomizado recentemente realizado por Cooper com escolares de uma zona rural do Equador, tratados com albendazol a cada 2 meses, não houve aumento da prevalência de atopia ou sintomas de alergia um ano após o tratamento.¹²⁴

Na Venezuela, num estudo realizado em crianças que moravam em 2 áreas com alta prevalência de *Ascaris* (51% a 57%), o grupo com alta prevalência de atopia (80%) tinha altos níveis de IgE específica para *Ascaris*, mais uma menor intensidade de infecção que o grupo com baixa prevalência de asma (20%).¹²⁵

Outro estudo realizado na Venezuela demonstrou evidências de que o tratamento com antihelmintos (albendazol) por mais de 1 ano reduziria os sintomas de sibilância e a necessidade de medicação para asma.¹²⁶

Hunninghake,¹²⁷ em recente estudo realizado na Costa Rica numa região onde a prevalência de helmintos é baixa e as crianças recebem tratamento antihelmíntico de rotina, encontrou associação entre a sensibilização para *Ascaris Lumbricoides* e o aumento da morbidade da asma. Nas crianças asmáticas, a sensibilização por *Ascaris* estava associada a aumento de sensibilização alérgica, dos níveis de IgE sérica total, eosinofilia no sangue periférico e da hiper-responsividade das vias aéreas, com redução da função pulmonar e hospitalização por asma no primeiro ano de vida.

Num outro estudo realizado na América do Sul, Medeiros¹²⁸ demonstrou que sujeitos asmáticos de áreas rurais infectados com *S. mansoni*, têm um curso de asma menos severa que os sujeitos asmáticos sem *Schistosoma* habitantes de áreas urbanas e rurais.

O mesmo autor¹²⁹ demonstrou que a infecção por *S.mansoni* poderia modular a reação de hipersensibilidade nos testes cutâneos para antígenos inaláveis nos sujeitos altamente expostos à infecção.

Outros estudos realizados no Brasil têm resultados contraditórios. Sales³² e colaboradores, no norte do Brasil, encontram que a infecção por *A lumbricoides* foi um forte fator de risco para sibilância e que a presença de testes cutâneos positivos para alergenitos inalantes estava significativamente associada à sibilância num grupo de crianças moradoras em área endêmica de parasitoses intestinais.

Resultados semelhantes foram encontrados no estudo de Nascimento Silva¹³⁰ numa região de baixo desenvolvimento humano da Paraíba BR, com urbanização desordenada, aglomerados urbanos, infra-estrutura física, habitação e serviços precário e vulnerável ao desenvolvimento de infecções (parasitárias, bacterianas e virais). Assim também em estudo recente realizado na Bahia numa área endêmica para helmintos, não foi encontrada associação entre infecção por *Ascaris* e testes cutâneos para alergenitos.¹³¹

Figueiredo¹³² e colaboradores, em estudo realizado na cidade de Santo Amaro SP, verificaram associação estatisticamente significativa entre soropositividade para *Toxocara canis* e asma, especialmente em crianças com idade superior a 3 anos, quando o diagnóstico de asma se torna mais definido. Semelhantes resultados foram encontrados por Ferreira¹³³ em duas pequenas cidades do Acre, no nordeste brasileiro estudando uma população de crianças entre 6 -59 meses de idade.

Esses resultados coincidem com os encontrados por Buijs¹³⁴ estudando crianças com toxocaríase nos países baixos, observou associação significativa de manifestações alérgicas como a asma com IgE específico a alérgenos inalados. A habilidade da larva do *Toxocara* em sobreviver no hospedeiro por muitos meses estimularia as células Th2 e a conseqüente produção de IgE por longo período. O autor sugere que somente crianças com predisposição atópica demonstraram uma associação entre infecção por *Toxocara canis* e manifestações alérgicas.

Yazdanbakhsh¹³⁵ em recente estudo realizado na Indonésia comparando crianças de escolas com alta intensidade de helmintos, com outras de escolas com infecções menores, encontrou que a intensidade da infecção por helmintos seria um importante fator de proteção para doenças alérgicas.

Resultados semelhantes foram encontrados em estudo prospectivo realizado com crianças Vietnamitas demonstrando o efeito protetor independente de pobres condições de saneamento básico e de infecções por hookworm ou *Ascaris* para o desenvolvimento de sensibilização alérgica principalmente para ácaros domiciliares.¹³⁶

Palmer,³¹ em estudo realizado na China, demonstrou associação positiva entre infecção por *Ascaris* e testes cutâneos positivos numa área de baixa prevalência para helmintos 24,6%, resultados diferentes dos encontrados em áreas de alta prevalência do Equador (63,4%)¹²² e de Gabom (74%).²⁸

Os estudos realizados na África apresentam resultados contraditórios, Haileamlak¹³⁷ num caso controle realizado na Etiópia investigando a associação entre as

infecções parasitárias e dermatite atópica, observou que as infecções intestinais por helmintos, em particular por *Trichuris*, aumentaram o risco de dermatite atópica.

Num estudo prospectivo realizado na área rural de Butajira na Etiópia, foi encontrada uma fraca associação entre sensibilização alérgica e sibilância, mas não existiria evidência do efeito protetor das infecções por helmintos com relação à asma ou sibilância.¹³⁸

Dagoye²⁷ contradiz os dados anteriores num estudo realizado em Jimma, outra área rural da Etiópia. No estudo realizado em Butajira¹³⁸ o predomínio e intensidade das infecções por helmintos eram mais baixas (33,8%) comparada com as prevalências encontradas em Jimma (77,3%). Essas diferenças de resultados poderiam ser justificadas pela diferenças na carga das infecções em ambos os estudos, exaltando a importância da intensidade das infecções helmínticas na modulação da resposta alérgica.²⁴

Perzanowski,¹⁷ avaliando as diferenças na relação entre asma e resposta imune a alérgenos ambientais em crianças moradoras numa zona urbana e rural de Kenya, concluiu que na zona rural não existe associação entre resposta imune a alérgenos e sintomas de hiper-reatividade brônquica. A associação entre asma e atopia, que aparece na área urbana, foi clara e semelhante à observada no Ocidente, indicando que alterações imunológicas significativas podem ocorrer com mudanças no estilo de vida na África.

Scrivener,¹⁹ num caso-controle realizado com adultos do vilarejo de Jimma na Etiópia, concluiu que altos níveis de infecção parasitária poderiam prevenir sintomas de asma em indivíduos atópicos.

Entre os estudos realizados na Europa, Schafer¹³⁹ demonstrou que a infecção por helmintos estaria associada com redução do desenvolvimento de eczema, especialmente do tipo atópico.

von Mutius e colaboradores, em pesquisa realizada nas áreas rurais de Áustria, Alemanha e Suíça concluem que os anticorpos para Imunoglobulina G para *Ascaris Lumbricoide*, considerados como um mensurador de possível exposição a helmintos, não indicariam algum efeito protetor contra doenças alérgicas nessa população.¹⁴⁰

Em recente meta-análise Leonarde-Bee¹¹⁷ conclui que as parasitose estão associadas com diferentes efeitos com relação ao risco de desenvolver asma. Esse risco estaria aumentado nas infecções por *Ascaris* e reduzido nas infecções por nematodes.

As evidências mais forte sobre a associação entre infecção por helmintos e atopia derivam de estudos de intervenção demonstrando que a administração repetida de tratamentos antihelmínticos em crianças infectadas poderia provocar um aumento na prevalência¹²⁵ ou na taxa de desenvolvimento de reatividade a provas cutâneas a alérgenos.¹⁷

Em Gabom,²⁸ num estudo de intervenção randomizado realizado em crianças tratadas com antihelmínticos (praziquantel-albendazole) cada três meses, foi demonstrado o aumento das taxas de testes cutâneos positivos no grupo tratado em comparação ao grupo placebo. O efeito parece ser imediato relacionado à redução da infecção parasitária.

Esse resultado está em concordância com os dados de Lynch¹²⁵ e colaboradores sugerindo que as infecções por helmintos contribuem para diminuir a prevalência de atopia nas populações dos trópicos.

Para Cooper¹²⁴ o tratamento com antihelmintos poderia mascarar indivíduos atópicos através de uma redução na magnitude dos mecanismos imunoreguladores dirigidos contra os alérgenos dos helmintos.

A supressão da alergia pelas infecções por helmintos é uma importante área de pesquisa, mas a relação causal entre eles ainda não está bem estabelecida. Talvez mais importante que entender o potencial rol das infecções por helmintos na modulação do sistema imune, deveríamos considerar a infecção crônica por helmintos como um mecanismo de grande importância principalmente em áreas de alta prevalência. Assim a maturação do sistema imune seria educada desde cedo na vida para o controle da polarização da resposta imune responsável dos processos inflamatórios das doenças alérgicas, com uma complexa interação com outras exposições ambientais e genéticas.¹¹⁴

2.5.2 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.¹⁴¹

Na primeira resposta na fase aguda, há o desenvolvimento de uma resposta específica ao parasita, que é caracterizada por marcada eosinofilia e altos níveis de IgE específica ao antígeno parasitário.¹⁴¹

A eosinofilia nesta fase não é apenas sanguínea, mas também tecidual, na tentativa de imobilizar ou mesmo destruir o parasita. Ao mesmo tempo, o nível elevado de IgE específica age como fator importante para aumentar o recrutamento de eosinófilos para o local da agressão.¹⁴²

A segunda resposta numa fase mais tardia, após vários períodos de agressão, inicia-se com uma acomodação no relacionamento entre o hospedeiro e o parasita, na qual não deixa de existir a infestação parasitária, mas a migração larvária é mínima.¹⁴²

O hospedeiro apresenta uma forte e não específica resposta Th2/ IL 4 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.¹⁴¹

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.¹²⁵

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.^{24,125,141} Essa atividade supressora pode ser a razão da diminuição de prevalência das doenças alérgicas reportada em algumas populações dos trópicos.^{34,39}

Nas populações endêmicas expostas a helmintos os indivíduos com altos níveis séricos de IgE total são mais rapidamente re-infectados por parasitas após tratamento anti-helmíntico que aqueles com níveis baixos.¹⁴³ 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.¹²⁵

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 alergenos.¹⁴¹

Um fator importante a levar em conta, é o momento “*timing*” de exposição aos parasitas. As primeiras exposições de helmintos e alergenos ambientais podem ocorrer no útero. Assim os alergenos poderiam atravessar a barreira placentária e estimular respostas imunes específicas no feto,¹⁴⁴ desenvolvendo infecções crônicas e mecanismos de regulação imunológica que limitariam a inflamação alérgica e seus efeitos patológicos, assim como poderiam perder a reatividade cutâneas a provas alergênicas.¹⁴⁵

Apesar de a IgE ser detectada poucas vezes em amostras do sangue de cordão umbilical de neonatos de países industrializadas, é achada com frequência no sangue de

cordão de neonatos das cidades tropicais. A estimulação de IgE nesses fetos poderia estar associada a uma exposição materna por helmintos.¹⁴⁵

Um baixo nível de exposição à alérgenos no útero provocaria uma produção de IgE alérgeno-específica que poderia estar associada com o risco de doença atópica nos primeiros anos de vida. Em contraste a sensibilidade fetal por uma mãe infectada por helmintos poderia provocar tolerância ou sensibilização com indução de respostas inflamatórias imunes.¹¹⁴

A tolerância poderia acontecer durante condições de exposição contínua aos antígenos de parasitas maternos através de exposições de fetos pela via transplacentária, da amamentação (tolerância central). Também pelas exposições intrauterinas ou posnatais precoces a helmintos que poderiam resultar em anergia clonal de células T de reatividade cruzada ou a introdução da célula T reguladora, que ativamente suprime a resposta imune (tolerância periférica).¹⁴⁴

Outra possibilidade de tolerância poderia ser através da exposição a parasitas adultas com alto grau de atividade metabólica a patógenos entéricos, os quais excretam e secretam quantidades significativas de proteínas e glicoproteínas com hiporespostas sistêmicas induzidas a antígenos de helmintos os quais poderiam afetar a resposta inflamatória alérgica de reatividade cruzada a alérgenos ambientais. (tolerância oral).¹⁴⁴

A tolerância a alérgenos ambientais provocada pela exposição a helmintos pode ser antígeno-específica, por meio de reatividade cruzada antigênica entre antígenos dos parasitas e alérgenos ambientais,¹⁴⁶ ou não específicos por meio de efeito de espectador,

via secreção de citocinas imunomoduladoras, IL10 e TGF-B, que são típicas de infecções crônicas com parasitas.¹⁴⁴

van den Biggelaar demonstrou em crianças africanas estudadas na cidade de Gabon que a IL10 induzida nas infecções crônicas por *eschistossomas*, teriam um papel central na supressão da atopia.²⁸

Recentemente Araújo e colaboradores estudaram as reações imunológicas em pacientes com asma leve infectados por *Schistosoma mansoni* e as reações de asma mais severa em pacientes livres de infecções por helmintos, encontrando que os pacientes com asma leve infectados por helmintos produziram mais IL10 em resposta ao antígeno de *Dermatofagoides Pteronísinus* comparado com a baixa resposta Th2 nos pacientes com asma severa e não infectados por helmintos.¹⁴⁷

As parasitoses crônicas estariam relacionadas, também, a produção de altos níveis de IL-10,^{144,148} os quais desempenhariam um papel inibitório na asma alérgica, com diminuição da produção de citocinas indutoras da resposta Th2, como a IL-4 e IL5, diminuindo respostas de testes cutâneos e degranulação de mastócitos.²⁴

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 e não é associado à alergia clínica.²⁴

Cooper³⁰ avaliando crianças em idade escolar no Equador demonstrou que as crianças com IgG4 para *Ascaris lumbricoides* tinham menor frequência de atopia que as IgG4 negativas. Outros estudos demonstraram que a resposta negativa a testes cutâneos em sujeitos infectados com helmintos na África não estava associada à alta produção de IgG4.¹⁹

Alem do tempo da infecção, o peso ou carga da infecção por helmintos é outra importante variável a ter em conta para determinar se as parasitoses atuam como fator de risco ou de proteção em relação às doenças alérgicas.^{24,149}

Na Venezuela, a classificação da população infectada por helmintos, em leve ou forte, demonstrou que a infecção leve estaria associada com a amplificação da resposta nos testes cutâneos; uma forte infecção por helmintos relacionada a um efeito protetor para atopia e diminuição da sensibilidade para *dermatofagóides*.²⁴

Uma outra possibilidade adicional de mecanismo de ação dos parasitas, entre eles os *Ascaris*, é o 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. Um exemplo de antígeno compartilhado seria a tropomiosina, um pan-alergeno altamente conservado em invertebrados.¹⁵⁰

A tropomiosina foi identificada como um importante alergeno de barata (*Periplaneta americana*),¹⁵¹ com um alto grau de identidade de seqüência de aminoácidos com tropomiosinas de ácaros, camarão e outros crustáceos e moluscos, que previamente foram identificados como alergenos 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.¹⁴⁶

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.

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*).¹²³

Isso aumentaria, ao mesmo tempo, a reação alérgica a alergenos ambientais e, dessa maneira, contribuiria para desencadear uma reatividade pulmonar alérgica, encontrada em alguns estudos com infecções helmínticas.¹²³

Outro fator intrigante seria a possibilidade de os indivíduos asmáticos poderem apresentar algum tipo de predisposição genética que os protegesse das infecções parasitárias.¹¹⁴ 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,¹⁴⁹ assim os indivíduos que são geneticamente mais resistentes à infecção helmíntica poderiam ser os que apresentam alergia, atopia e asma mais severa.

2.5.3 O porquê dos resultados controversos nos estudos de Parasitoses e Alergia

Apesar das dúvidas sobre se os parasitas exercerem papel de proteção ou não em relação à 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, aspectos 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. Devemos levar em consideração que a expressão de atopia depende da interação entre um fenótipo genético individual e a exposição ao meio ambiente,¹⁵² sendo que essa expressão pode variar no tempo num mesmo indivíduo,¹²⁴ e depender da interação do meio ambiente com a presença ou ausência de fatores de risco ou de proteção.

2.6 INFEÇÕES VIRAIS E ASMA

Muitas pesquisas têm sido publicadas explorando a associação entre asma e infecção, mas frequentemente apresentam resultados contraditórios, onde algumas têm sugerido que as exposições a infecções cedo na infância protegeriam contra o desenvolvimento de doenças alérgicas como a asma, na conhecida hipótese da higiene.¹³

As doenças sibilantes do trato respiratório inferior são comuns nos primeiros anos de vida e estão frequentemente associadas a infecções virais, lideram as causas de hospitalizações entre infantes e crianças jovens e são a maior causa de morte nos países desenvolvidos.¹⁵³ A bronquiolite aguda e a infecção viral mais comum na infância, classicamente é definida como o primeiro episódio de sibilância no lactente.⁵⁰

A relação entre as infecções respiratórias e a indução de asma ou sibilância é complexa envolvendo uma interação entre fatores do hospedeiro como a idade, grau de desenvolvimento do sistema imune, mecanismos de adaptação imunológica de acordo ao tempo da infecção e fatores patogênicos como o número ou severidade das infecções.¹⁵⁴

Os resultados conflitantes entre os estudos epidemiológicos podem ser devido as diferentes metodologias utilizadas para avaliar os episódios infecciosos nas crianças, falando somente de exposição a vírus respiratórios sem demonstrar com detalhes o tipo, virulência, severidade da infecção viral, além de não levar em conta que algumas viroses respiratórias têm maiores efeitos deletérios que outras.¹⁵⁵

Alem disso alguns estudos têm utilizado marcadores sub-rogados que aumentariam a exposição às infecções, como o tamanho da família, freqüentar creches,^{47,156} ou a exposição a animais de granja¹⁰⁴ com efeitos aparentemente protetores para sibilância.

Outro fator que gera confusão nos estudos da relação entre viroses respiratórias e asma é a presença de diferentes fenótipos de sibilância na infância.⁴⁴

Embora números estudos tenham demonstrado a associação entre bronquiolite severa nos primeiros anos de vida e sibilância recorrente e asma, mas tarde nessas crianças,^{51,157,158} não esta claro o porque essa relação acontece em algumas crianças mas não em outras populações.⁴⁵

A relação entre as infecções virais nos primeiros anos de vida e sensibilização atópica é igualmente controversa. Estudos argumentando a favor¹⁵⁷ ou contra¹⁵⁸ com evidencias sugerindo que a suscetibilidade entre a infecção viral e atopia poderia derivar de um transitório defeito do desenvolvimento da função celular imune operando durante os primeiros anos de vida, com as complicadas considerações entre esse processo de doença e como ele pode provocar o posterior desenvolvimento de asma.^{159,160}

Para Lemanske as bronquiolites virais poderiam contribuir para desenvolver asma ou simplesmente para identificar aquelas crianças com risco de desenvolver posteriormente sibilância.¹⁶¹

De acordo com Sigurs as crianças com bronquiolite que desenvolvem sintomas severos o suficiente para precisar de hospitalização seriam os que aumentariam o risco de desenvolver sibilância recorrente ou asma posteriormente.^{157,162}

Kurukulaaratchy num estudo de coorte acompanhado desde o nascimento encontraram que os sibilantes não atópicos foram mais prevalentes que os atópicos aos 10 anos de vida. Os sibilantes não atópicos estavam mais frequentemente relacionados com infecções pulmonares de repetição aos 2 anos de vida, e os atópicos a doenças alérgicas nas crianças e nas suas famílias.⁶¹

Resultados semelhantes foram encontrados por Ramsey sugerindo que a relação entre bronquiolite e asma seria mediada por mecanismos não alérgicos (aumento da inflamação das vias aéreas e hiper-reatividade brônquica).¹⁶³

Para Wassall a sibilância associada a vírus teria um curso mais brando e de melhor prognóstico que a asma alérgica, assim a inversa relação entre a sibilância freqüente na idade escolar, creche ou sintomas nasais cedo na vida podem ser atribuídos a forte relação das infecções virais com uma forma mais leve de sibilância não atópica, por isso a falsa sugestão de proteção contra todas as formas de sibilância.¹⁶⁴

Mas talvez o mais controverso papel das infecções do trato respiratório e o posterior desenvolvimento de asma estariam relacionados ao efeito de cada vírus e suas próprias características com relação à resposta imunológica escolhida e a interação com os fatores do hospedeiro,¹⁶⁵ ao que somado a fatores genéticos provocariam uma significativa modulação da resposta imunológica as virose.¹⁶⁶

Uma ampla variedade de vírus respiratórios, incluindo rinovírus (VR), vírus sincicial respiratório (VSR), influenza, coronavírus, parainfluenza, enterovírus, metapneumovírus (HMPV) e o recentemente descoberto bocavírus humano, tem sido detectada em pacientes com exacerbações asmáticas.^{167,168,169,170}

Co-infecções entre as viroses respiratórias têm sido relatadas em diferentes estudos.¹⁷¹ Compreender o verdadeiro papel delas na severidade das infecções agudas,¹⁷² como também entender o espectro das viroses relacionadas com as exacerbações de asma e sibilância poderiam contribuir para o desenvolvimento de estratégias de intervenção com o objetivo de diminuir a morbidade da asma.¹⁷⁰

2.6.1 Vírus Respiratório Sincicial (VSR)

O VSR lidera as infecções virais que provocam sibilância na infância. Aproximadamente 70% das crianças são infectadas no primeiro ano de vida e a maioria das crianças tem pelo menos uma infecção até os 2 anos.¹⁷³

A infecção inicial por VSR é tipicamente a mais severa provocando doenças no trato respiratório inferior como bronquiolite em 20-30% dos infantes, sendo que o pico de hospitalização por bronquiolite provocada por esse tipo de vírus ocorre aproximadamente aos 2 meses de vida.^{173,174}

Dois estudos longitudinais em crianças com bronquiolite por VSR tem ajudado a estabelecer que a bronquiolite por esse tipo de vírus é um significativo e independente fator de risco para o posterior desenvolvimento de sibilância ou asma ao menos dentro dos primeiros anos de vida.^{51,157}

Na coorte de Tucson, as crianças que desenvolviam infecção nas vias aéreas inferiores com o diagnóstico confirmado de VSR por cultura e imunofluorescência em swab de nasofaringe tinham um aumento da frequência de sibilância aos 6 anos de idade. Diferenças estatisticamente significativa não foram encontradas aos 13 anos de vida.^{45,51}

Num outro estudo retrospectivo conduzido na Suíça, as crianças com história de bronquiolite severa por VSR que precisaram de hospitalização durante a infância, teriam mais sibilância aos 13 anos de vida, comparados com controles da mesma idade sem história de bronquiolite severa.¹⁵⁷

Esses estudos demonstraram que a bronquiolite severa por VSR estaria associada com 30-40% de probabilidade de desenvolver subsequentemente asma, mas somente na coorte de Sigurs foi demonstrado que a bronquiolite severa por VSR aumentaria o risco de sensibilização alérgica mais tarde nessas crianças.¹⁵⁷

A diferença na sensibilização alérgica nesses dois estudos poderia estar relacionada com o início da infecção, com a exposição ao alérgeno ou alternativamente esses resultados podem simplesmente refletir diferentes populações estudadas.^{157,161}

Também deve ser levado em conta que na época em que foram realizados esses estudos não existiam os avanços tecnológicos que permitiriam mais tarde identificar outras etiologias virais.¹⁷⁴

Entretanto há consideráveis debates se o VSR provocaria seqüelas respiratórias ou alérgicas ou se inerentes anormalidades do sistema imune ou da função pulmonar predisõem as crianças a severas doenças no trato respiratório inferior quando elas adquirem infecção pelo VSR.¹⁷⁵

Holt recentemente propõe que poderia existir um sinergismo entre as infecções virais no trato respiratório inferior nos primeiros anos de vida e as famílias com predisposição a atopia, o que resultaria num aumento do risco de doenças respiratórias alérgicas nas crianças infectadas por esse vírus nos primeiros anos de vida.¹⁷⁶

2.6.2 Rinovirus (RV)

Observações realizadas em numerosos estudos epidemiológicos demonstram que outros patógenos podem provocar infecções agudas no trato respiratório inferior na infância, e que a associação de um determinado tipo de vírus respiratório com um determinado episódio de sibilância poderia ser um importante fator de risco para sibilância recorrente ou asma.¹⁷⁷

Ate recentemente a prevalência de infecções por Rinovirus (RV) em bronquiolite aguda estava subestimada, pensava-se que o RV estaria somente relacionado com infecções das vias respiratórias superiores, mas com o avanço no diagnostico das viroses respiratórias, pode-se comprovar que a contribuição do RV nas internações por bronquiolite aguda na infância tem incrementado.¹⁷⁸

Korppi¹⁷⁸ demonstrou que uma alta proporção de sibilância na infância estaria associada com infecção por Rinovirus (RV) com uma prevalência entre 19-29% muito similar ao do VSR. Dados semelhantes foram encontrados por Pitrez¹⁶⁷ e colaboradores onde o RV foi o segundo agente (17%) mais frequentemente detectado na secreção respiratória de lactentes hospitalizados por bronquiolite aguda.

As crianças com infecção por RV quando comparadas às infectadas por VSR, são mais velhas, tem maior frequência de dermatite atópica e eosinofilia sanguínea, lembrando uma patologia semelhante à asma.¹⁷⁹

Ao estudar crianças hospitalizadas por bronquiolite por VSR versus RV, Kellner e colaboradores encontraram padrões sazonais diferentes de doença, as infecções por VSR seriam mais comuns no inverno, enquanto que o RV teria seus picos de infecção na primavera e no outono.¹⁸⁰

De maneira interessante Korppi e colaboradores reportaram que as crianças que tinham sido hospitalizadas por sibilância com menos de 2 anos de idade quando avaliadas no terceiro ano de vida revelavam asma em 40% delas e 90% eram atópicas.

Os principais preditores de asma neste grupo foram dermatite atópica, IgE específica, e inalação de alérgenos.¹⁷⁸

Embora muitos estudos demonstrem a relação entre bronquiolite e asma mais tarde na vida em crianças hospitalizadas por essa doença nos primeiros anos de vida, recentes estudos tem indicado que pacientes não hospitalizados por doença respiratória durante a infância, poderiam contribuir para o desenvolvimento posterior de sibilância persistente.¹⁶⁵

No estudo COAST (*Children Origins of ASThma*) quando a etiologia viral foi considerada na primeira doença sibilante, a infecção provocada por RV foi um forte fator de risco para sibilância no terceiro ano de vida. (OR= 6,6; $p < 0.0001$), além disso 63% das crianças que sibilaram por RV continuaram sibilando no terceiro ano de vida comparado com somente 20% de todos os outros infantes (OR= 6.6; $p < 0.0001$).¹⁶⁵

Nessa população de pacientes não hospitalizados, entre as crianças que aumentaram o risco de desenvolver alergia ou asma baseada em história paterna, o fator de risco mais significativo para desenvolver sibilância na idade pré-escolar foi à ocorrência de doença sintomática por RV na infância.¹⁶⁵

Um estudo realizado na Finlândia apresenta resultados semelhantes, as crianças hospitalizadas por bronquiolite foram avaliadas para asma 6 anos depois, somente o RV isolado durante o início da doença estava associado com o aumento das taxas de asma na população estudada. (OR= 4,1; $p= 0.047$).¹⁸¹

Papadopoulus¹⁸² sugere que infantes hospitalizados com bronquiolite induzida por RV apresentariam um importante risco de sibilância nos 6 anos de vida. Mais recentemente tem se sugerido que os infantes hospitalizados com RV comparados com os infectados com VSR poderiam ter uma resposta diferente à terapia inflamatória, assim os sintomas de sibilâncias em crianças com bronquiolite por RV seriam reduzidos com mais facilidade ao serem tratadas com corticosteróide sistêmicos.¹⁸³

Desta maneira é interessante especular se a bronquiolite induzida por RV seria indicativo de um hospedeiro suscetível a sibilância ou se a infecção recorrente por RV afetaria adversamente o desenvolvimento do pulmão e do sistema imune, ou ambos provocariam asma.¹⁸⁴

2.6.3 Possíveis mecanismo de ação

A associação entre as infecções virais do trato respiratório e o desenvolvimento de asma é complexa. Existem fortes evidências a favor da hipótese que o aumento da exposição a agentes microbianos no início da vida protegeria contra o desenvolvimento de asma mais tarde. Essa inversa relação seria provavelmente devida ao efeito das infecções no bloqueio da resposta imune tipo Th 2 no desenvolvimento do sistema imune.¹⁵⁵

Entretanto quando os efeitos específicos de individuais infecções do trato respiratório são examinados, a relação entre a infecção e posterior desenvolvimento de asma é fortemente influenciada por fatores do hospedeiro que determinam a resposta a infecção. Desta maneira a criança com prejuízo na resposta imune tipo Th1 seria mais propensa a ter infecções virais nas vias aéreas inferiores no início da vida e asma.¹⁵⁵

Alguns estudos epidemiológicos sugerem que existiria uma extensa interação entre o início do desenvolvimento do pulmão e do sistema imune com a exposição a infecções virais e asma.¹⁸⁵ Assim a presença de específicos fatores pulmonares com uma pré-existente hiper-reatividade brônquica, limitação ao fluxo na vias aéreas ou ambas, aumentaria o risco de infecções respiratórias nas vias inferiores após exposição ambiental a viroses.¹⁸⁴

As infecções virais poderiam ter um grande impacto no sistema imune durante um particular período de “susceptibilidade” durante a infância, determinando respostas variadas dependendo do tempo da infecção, etiologia viral, e a frequência e a severidade da infecção.¹⁷⁴

Embora o dano pulmonar causado pela infecção por vírus pode iniciar a qualquer idade, pode existir um aumento na vulnerabilidade para efeitos crônicos na via aérea quando o dano acontece nos primeiros períodos de desenvolvimento do pulmão. Assim as infecções por vírus respiratórios poderiam provocar alteração na função pulmonar por dano direto dos tecidos das vias aéreas ou por provocar uma resposta imune aguda com propriedades antivirais e proinflamatórias ou ambas.¹⁸⁵

Alterações nos níveis de ambas citocinas Th1 e Th2 têm sido demonstradas nas bronquiolites severas provocadas pelo VSR. A resposta inicial a infecção consiste em uma geração de citocinas que incluem tanto do tipo Th1 como IL 12 e IL18.¹⁸⁶

Copenhaver¹⁶⁰ encontrou uma positiva relação entre o número de infecções sintomáticas e as mudanças na resposta do IFN- γ durante a infância, alternativamente crianças que tem altos níveis de IFN- γ ao nascimento teriam pouca infecção viral nos primeiros anos de vida.¹⁸⁴

No estudo de Chung os níveis de IFN- γ demonstraram uma tendência a ser mais baixos nas crianças com menos de 6 meses, mas significativamente altos nas crianças com mais de 12 meses, também a relação IFN- γ / IL4 seriam menores nas crianças com menos de 6 meses e altos nas crianças com mais de 12 meses, sendo que os níveis baixos de IFN- γ estariam relacionados a maior severidade da doença.¹⁸⁷

Para Gern¹⁷⁷ as crianças que desenvolvem doença sibilante nos primeiros anos de vida teriam um padrão de desenvolvimento imunológico relacionado à indução de IL13 e a resposta a IFN- γ , enquanto que as infecções sintomáticas por RV com ou sem sibilância estariam associadas a aumento da resposta do IFN- γ . Desta maneira, ao ser considerado juntos esses resultados evidenciarão uma “bidireccional” interação entre a resposta imune e a infecção viral.

Com relação a IL10, Bont encontrou que a resposta dessa citocina durante a fase convalescente (3-4 semanas após a doença) estava significativamente aumentada nos pacientes com bronquite por VSR quando comparados com controles saudáveis. No

acompanhamento dessas crianças, 58% tinham episódio de sibilância recorrente e interessantemente nessa fase a IL10 foi significativamente alta em pacientes que desenvolveram sibilância recorrente durante o ano posterior ao episódio de bronquiolite VRS quando comparado aos que não desenvolveram sibilância.¹⁸⁸

Grissell e colaboradores estabeleceram o perfil de citocinas associadas com asma aguda induzida por vírus destacando um aumento de genes de expressão de cremoquina RANTES e de IL10. Essas mudanças poderiam explicar as características inflamatórias da resposta da asma induzida por vírus, na qual RANTES provocaria degranulação de eosinófilos e afluência de neutrófilos, e a IL10 suprimiria a infiltração celular eosinofílica.¹⁸⁹

Durante a fase de recuperação, o escarro com IL10 e neutrófilos voltaria a níveis normais, mas nesse estágio os eosinófilos aumentariam, aparecendo o padrão inflamatório normal da asma.¹⁸⁹

Desta maneira a IL10 seria a chave ou talvez a diferenciação para explicar a relação entre a infecção respiratória viral e a provocação da exacerbação da asma. Normalmente a IL10 é uma citocina imunoreguladora associada à resolução do processo inflamatório,¹⁹⁰ mas talvez na asma provocada por vírus a IL10 tenha uma única e diferente ação, onde é possível que o aumento da IL10 não jogue um papel causal, mas provoque uma resposta que aumentaria o grau de inflamação das vias aéreas em indivíduos predispostos a exacerbação induzida por vírus.¹⁸⁹

Papadopoulos em recente artigo de revisão chama a atenção à interação entre os alérgeno e a poluição do meio ambiente, a exposição à fumaça de veículos e ao tabaco poderiam complicar a reação dos asmáticos ao ser expostos as infecções respiratórias por vírus, provocando ataques mais severos e imediatos.¹⁹¹

Chauhan num estudo de coorte com crianças asmáticas demonstrou que a presença de vírus junto com a alta exposição a NO₂, estaria associada com altas taxas de infecções e aumento da severidade dos sintomas de asma induzida por vírus.¹⁹²

Nos últimos anos tem aumentado os estudos tentando entender à interação entre a genética, os fatores individuais do meio ambiente e a sua influencia nas bronquiolites e posterior desenvolvimento de sibilância ou asma, mas uma importante limitação nesses estudos genéticos estaria relacionada à que específicas cargas genéticas poderiam ser relevantes somente sobre a influencia de específicos fatores ambientais. Entender a contribuição da carga genética em resposta a específicas infecções virais poderia identificar novos modelos terapêuticos e potenciais áreas de intervenção.¹⁷⁴

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 ou sibilância e sua relação com as infecções nos primeiros anos de vida, parasitoses e o meio ambiente, estudamos uma população de escolares numa comunidade pobre do sul do Brasil, 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 e de viroses respiratórias nos primeiros anos de vida, supomos haver nesta população de Uruguaiana, uma relação entre helmintos, bronquiolite nos primeiros anos de vida, asma e alergia.

Identificar quais os fatores de risco ou proteção que predisõem o cada um desses marcadores e os diferentes fenótipos existentes é fundamental para a adoção de medidas profiláticas necessárias, e interferir, dentro do possível, na evolução natural das doenças alérgicas, principalmente a asma.

O estudo das infecções helmínticas e as infecções nos primeiros anos de vida oferecem importantes informações de como o sistema imune responde a essas infecções e a outros fatores do meio ambiente contribuindo para as mudanças observadas na prevalência das doenças alérgicas.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Identificar os fatores de risco associados com sibilância e asma ativa em crianças escolares de uma comunidade pobre 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 achados de parasitose intestinal, medida por três diferentes testes diagnósticos em crianças de 9-11anos na cidade de Uruguaiana, RS;
 - Verificar a associação entre asma, sibilância e atopia em crianças de 9-11 anos na cidade de Uruguaiana, RS;
 - Verificar a associação entre asma, sibilância 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 a prevalência de história de bronquiolite grave (diagnosticada antes dos 2 anos de vida) em crianças de 9-11 anos na cidade de Uruguaiana RS;
 - Descrever a associação entre bronquiolite, asma e sibilância 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 ou sibilância 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, nesta comunidade pobre, a asma ou sibilância não está associada a atopia, mas sim a fatores ambientais como a parasitose e viroses respiratórias nos primeiros anos de vida.

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.
 - Não há relação entre asma e/ou sibilância nos últimos 12 meses e teste cutâneo positivo 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.
 - Há uma relação positiva entre bronquiolite antes dos 2 anos de vida e asma ou sibilância entre os 9-11 anos.
-

CAPÍTULO II

6 MÉTODOS

6.1 Delineamento

Estudo transversal.

6.2 População e 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 2.058 crianças, representativa da população escolar dessa faixa etária na cidade (3.049 crianças), foi sorteado por amostra de *cluster* escolar. As escolas sorteadas contribuíram com a totalidade de seus alunos da faixa etária definida para o estudo.

<p>ALUNOS 9-12 ANOS MATRICULADOS EM ESCOLA PÚBLICAS</p> <p>Nº total de escolas públicas no município de Uruguaiana = 36</p> <p>Nº total de crianças matriculadas = 3.049</p>
<p>Nº total de crianças matriculadas nas escolas sorteadas no ano de 2003 (<i>cluster</i> de escolas) n = 2058</p>
<p>População que respondeu ao questionário completamente</p> <p>n = 1982</p>
<p>Testes Cutâneos= 1982 crianças</p> <p>EPF= 1054 crianças</p> <p>Foram analisadas 1011 crianças com dados completos no questionário, Teste Cutâneo e 3 amostras de EPF</p>

Figura 1 – Desenho e população do estudo

A cidade de Uruguaiana, Rio Grande do Sul, na fronteira oeste do Estado, conta com 132.068 habitantes a cidade, embora tenha 1,24% da população do Estado, contribui com apenas 0,79% do Produto Interno Bruto (PIB) do Rio Grande do Sul (RS) e com 0,28% do PIB proveniente da atividade industrial. O índice de Desenvolvimento Humano da Cidade é de 0,788 (dados de 2000) nível considerado médio.

A zona urbana da cidade, onde se localizam as escolas participantes do sorteio, tem como principal fonte de renda 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 2- Mapa do Brasil

6.3 Critérios de Inclusão

- Crianças de idade entre 9 e 11anos, estudantes de escolas estaduais e municipais, com dados completos do questionário ISSAC FASE II, testes cutâneos, e exame parasitológicos.

6.4 Definição das variáveis

6.4.1 Variável Dependente:

Sibilância nos últimos 12 meses: foram definidas como sibilantes aquelas crianças que tiveram resposta positiva à pergunta "Seu/sua filho(a) apresentou sibilos (chiado ou miado de gato) no peito nos últimos doze meses?" . O valor negativo desta variável foi constituído através da combinação de duas respostas negativas à pergunta sobre sibilância nos últimos doze meses (referida acima) e à outra que se refere ao diagnóstico de asma alguma vez na vida ("Seu/sua filho/a teve asma alguma vez na vida?").

Asma ativa: foi definida como a combinação entre sibilância nos últimos doze meses e o diagnóstico de asma alguma vez na vida.

Teste Cutâneo Positivo: As crianças foram consideradas atópicas quando apresentavam o teste cutâneo positivo para pelo menos um dos alérgenos testados.

6.4.2 Variável Independente:

Nível de escolaridade materna: foi definido como até oito o número de anos de escolaridade baixa;

Tabagismo materno atual: positivo quando a pergunta "A mãe de seu/sua filho/(a) fuma atualmente?" era respondida afirmativamente;

Zona pobre: De acordo com o protocolo ISAAC, zona pobre é caracterizada pela ausência de parques ou praças na vizinhança.

Prematuridade: Foram consideradas prematuras aquelas crianças que nasceram ao menos 3 semanas antes da data prevista para o parto.

Bronquiolite: relato de internação hospitalar ou atendimento em serviço de emergência nos dois primeiros anos de vida por bronquiolite;

Parasitose: presença de qualquer parasita intestinal em ao menos uma amostra de fezes estudada e "alta carga" de helmintos foi definida como a presença de mais de 100 ovos por grama de fezes analisada.

6.5 Instrumentos e Procedimentos de Coleta de Dados

6.5.1 Questionário ISAAC

Os pais ou responsáveis de 2058 crianças foram entrevistados por pesquisadores previamente treinados, 1982 crianças responderam completamente 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 2).

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.³⁹⁻⁴⁰ 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.

6.5.2 Exames parasitológicos de fezes

Do total de 1982 escolares que responderam aos questionários, foram randomizadas 1200 crianças para a coleta de fezes para determinar infecção parasitaria intestinal.

Os pais ou responsáveis foram orientados a coletar três amostras em dias diferentes, acondicionadas em recipiente plástico fornecido. As fezes eram levadas para análise dentro de 24 horas a contar da coleta e eram recolhidas nas escolas ou no domicílio. O laboratório que realizou as análises (Biosul, Uruguaiana/RS) protocolava e acondicionava sob refrigeração as amostras e, após, as submetia a três processos distintos de análise, pelo mesmo profissional.

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.

6.5.2.1 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.¹⁹³

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 limpo. Uma amostra devia encher aproximadamente 1/3 do volume do pote plástico.

As fezes foram levadas dentro das 24 h da coleta e eram 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.¹⁹⁴

Cada amostra de fezes foi submetida a três técnicas diferentes para a pesquisa completa de diferentes tipos de parasitas.

6.5.2.2 - 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.¹⁹⁵

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.

6.5.2.3 - 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.¹⁹⁶

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, recobrimdo-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 lamínula e examinar ao microscópio, em médio aumento.
 - h. Examinar e diferenciar as larvas L3 de *Strongyloides stercoralis* pela presença de um entalhe na cauda.
-

6.5.2.4 - 3º técnica: Kato-Katz (Quantitativo para ovos de helmintos)

O método de Kato,¹⁹⁷ modificado por Katz e colaboradores,¹⁹⁸ 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.

É utilizado 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 esfregaço 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.
-

6.5.3 Testes cutâneos

Em todos os 1982 pacientes que completaram os questionários, foram aplicados testes cutâneos para seis alérgenos ambientais comuns: *Dermatophagoides pteronissinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria alternata*, epitélio de gato, extrato de gramíneas e extrato de árvores (laboratório ALK - Horsholm, Dinamarca).

6.5.3.1 Protocolo para realização dos testes cutâneos

O teste cutâneo de leitura imediata é o método mais utilizado para investigar sensibilização alérgica. Quando se seleciona um método apropriado de teste cutâneo para o estudo ISSAC, rigorosos critérios devem ser levados em conta: reprodutibilidade sob determinadas condições, simplicidade na aplicação, segurança, aceitabilidade e bom controle de qualidade.

Neste estudo foram utilizadas lancetas ALK, pois apresentam boa reprodutibilidade e precisão, tanto com a histamina como com os extratos alérgicos,¹⁹⁹ sendo de aplicação simples, segura e bem aceita pelas crianças, pais e coletores de dados.

O grupo de extratos de alérgenos testados no braço esquerdo foi:

Histamina 10mg/ml (controle positivo) Diluente (controle negativo)

D. pteronyssinus

D. farinae

Gato

Alternaria

Mistura de gramíneas

Mistura de árvores

Os extratos e as soluções de controle foram fornecidos pelo laboratório ALK. Esses extratos alérgicos são altamente standardizados. Histamina 10mg/ml tem sido escolhida como solução para controle positivo, por sua melhor reprodutibilidade e precisão, comparada a outras alternativas de soluções de controle positivo.²⁰⁰ O controle negativo é importante na detecção de reação inespecífica como o dermografismo e uma reatividade traumática que possa ocorrer ocasionalmente.

Existe um ritmo circadiano²⁰¹ 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 ente 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.²⁰² 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. Quando esta medida era ≥ 3 mm do diâmetro médio do halo do controle negativo, teste era considerado positivo.

As crianças foram consideradas atópicas quando apresentavam o teste cutâneo positivo para pelo menos um dos alérgenos testados.

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.

6.6 Análise Estatística

Foram realizadas análises exploratórias iniciais com teste de qui-quadrado para variáveis categóricas e teste t para variáveis contínuas.

Modelos de Regressão Logística Univariada e Multivariada foram utilizados para calcular os ajustes de OR e um intervalo de confiança de 95% para as variáveis dependentes (asma ativa, sibilância, e resultado dos testes cutâneos).

Os fatores de risco que reconhecidamente estão associados com sibilância ou asma, e os associados significativamente com esses resultados na análise bivariada, foram incluídos no modelo de análise multivariada e ajustado para sexo e idade.

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.

6.7 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 1). 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.

6.8 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. Wandalsen NF. Epidemiologia da asma o quanto avançamos [editorial]. *Rev Bras Alerg Immunopatol.* 2005;28(2):63.
 4. Fleming DM, Sunderland R, Cross KW, Ross AM. Declining incidence of episodes of asthma a study of trends in new episodes presenting to general practitioners in the period 1989-98. *Thorax.* 2000;55: 657-61.
 5. Barraclough R, Devereux G, Hendrick DJ, Stenton SC. Apparent but not real increase in asthma prevalence during the 1990s. *Eur Respir J.* 2002;20: 826-33.
 6. Senthilselvan A, Lawson J, Rennie DC, Dosman JA. Stabilization of an increasing trend in physician diagnosed asthma prevalence in Saskatchewan, 1991 to 1998. *Chest.* 2003;124:438-48.
 7. Heinrich J, Hoelscher B, Frye C, Meyer I, Wjst M, Wichmann HE. Trends in prevalence of atopic diseases and allergic sensitization in children in Eastern Germany. *Eur Respir J.* 2002;19:1040-6.
-

8. Anderson HR, Ruggles R, Strachan DP, Austin JB, Burr M, David J, et al. Trends in prevalence of symptoms of asthma, hay fever, and eczema in 12-14 year olds in the British Isles, 1995-2002 questionnaire survey. *BMJ*. 2004;328:1052-3.
 9. von Hertzen L, Haahtela T. Signs of reversing trends in prevalence of asthma. *Allergy*. 2005;60:283-92.
 10. López Viña A. Prevalencia del asma e higiene [editorial]. *Rev Patol Respir*. 2002;5:101-2. [capturado 2004 nov 26] Disponible en:<http://db2.doyma.es/pdf/73/73v05n03a13036012pdf001.pdf>
 11. Von Hertzen LC, Haahtela T. Asthma and atopy - the price of affluence? *Allergy*. 2004;59:124-37
 12. 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.
 13. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ*. 1989;299:1259-60.
 14. 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.
-

-
15. Migliore E, Pearce N, Bugiani M, Galletti G, Biggeri A, Bisanti L, et al. Prevalence of respiratory symptoms in migrant children to Italy the results of SIDRIA 2 study. *Allergy*. 2007;62:293-300.
 16. Steinmann HA, Donson H, Kawalski M, Toerien A, Potter PC. Bronchial hyperresponsiveness and atopy in urban, periurban and rural South African children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2003;14:383-93.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;105:224-31.
 21. 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.
22. 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.
23. Pekkarinen PT, Von Hertzen L, Laatikainen T, Makela MJ, Jousilahti P, Kosunen TU, et al. A disparity in the association of asthma, rhinitis and eczema with allergen specific IgE between Finnish and Russian Karelia. *Allergy*. 2007;62:281-7.
24. Yazdanbakhsh M, Kremsner PG, vanRee R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science*. 2002;296:490-4.
25. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet*. 1999;353:1485-8
26. von Mutius E. Infection: friend or foe in the development of atopy and asthma? The epidemiological evidence. *Eur Respir J*. 2001;18:872-81.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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.
32. 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. J Allergy Clin Immunol. 2002;109:s27. Proceedings of the 58th.Annual Meeting of the American Academy of Allergy Asthma & Immunology; 2002 March 1-6; New York: The Academy; 2002. abstract 23.
-

-
33. Cunha AJ. Asma e ascaridíase: persiste a controvérsia [editorial]. *J Pediatr(Rio J)*. 2003;79:199-200.
 34. 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.
 35. 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.
 36. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). Worldwide variations in the prevalence of asthma symptoms. *Eur Respir J*. 1998;12:315-35.
 37. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 2004;24:406-12.
 38. 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.
 39. 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.
40. 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.
41. Werneck G, Ruiz S, Hart R, White M, Romieu I. Prevalence of asthma and other childhood allergies in Brazilian schoolchildren. *J Asthma* 1999;36:677-90.
42. Chatkin MN, Menezes AM. Prevalence and risk factors for asthma in schoolchildren in southern Brazil. *J Pediatr (Rio J)*. 2005;81:411-6.
43. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002;109(2 Suppl):362-7.
44. 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.
45. 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.
-

-
46. Speer CP, Silverman M. Issues relating to children born prematurely. *Eur Respir J*. 1998;27:13s-16s.
 47. 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.
 48. 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
 49. 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.
 50. 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.
 51. 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.
 52. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax*. 1999;54:268-72.
-

-
53. Garcia-Marcos L, Castro-Rodriguez JA, Suárez-Varela MM, Garrido JB, Hernandez GG, Gimeno A M, et al. A different pattern of risk factors for atopic and non-atopic wheezing in 9-12 years old children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:471-7.
 54. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline G. Association of asthma with serum IgE levels and skin test reactivity to allergens. *N Engl J Med.* 1989;320:271-7.
 55. Illi S, von Mutius E, Lau S, Nickel R, Niggemann B, Sommerfeld C, Wahn U; Multicenter Allergy Study Group. The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;108:709-14.
 56. Sherrill DL, Stein RT, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:28-36.
 57. Jorgensen IM, Jensen VB, Bulow S, Dahm TL, Prahl P, Juel K. Asthma mortality in the Danish child population: risk factors and causes of asthma death. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36:142-7.
 58. Guerra S, Wright AL, Morgan WJ, Sherrill DL, Holberg CJ, Martinez FD. Persistence of asthma symptoms during adolescence: role of obesity and age at the onset of puberty. *Am J Respir J.Crit Care Med.* 2004;170:78-85.
-

-
59. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Morgan WJ, Wright AL, Martinez FD. Increased incidence of asthmalike symptoms in girls who become overweight or obese during the school years. *Am J Respir J Crit Care Med.* 2001;163:1344-9.
 60. De Marco R, Locatelli F, Cerveri I, Bugiani M, Marinoni A. Italian Study on Asthma in Young Adults study group: incidence and remission of asthma: a retrospective study on the natural history of asthma in Italy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;110:228-35.
 61. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Arshad SH. Defining childhood atopic phenotypes to investigate the association of atopic sensitization with allergic disease. *Allergy.* 2005;60:1280-6.
 62. Church MK, McGill JI. I am atopic, but why don't I develop allergy? The association between atopy and clinical expression of allergic disease. *Clin Exp Allergy Rev.* 2005;5:12-5.
 63. Taussing LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study:1980 to present. *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:661-75.
 64. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1253-8.
-

-
65. Court CS, Cook DG, Strachan DP. Comparative epidemiology of atopic and non-atopic wheeze and diagnosed asthma in a national sample of English adults. *Thorax*. 2002;57:951-7.
 66. Annus T, Bjorksten B, Mai XM, Nilsson L, Rikjarv MA, Sandin A, et al. Wheezing in relation to atopy and environmental factors in Estonian and Swedish schoolchildren. *Clin Exp Allergy*. 2001;31:1846-53.
 67. Mallol J, Castro-Rodriguez JÁ, Cortez F, Aguirre V, Aguilar P. Heightened bronchial hyperresponsiveness in the absence of heightened atopy in children with current wheezing and low-income status. *Thorax*. No prelo. 2007.
 68. Cooper PJ. Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease? *Clin Exp Immunol*. 2002;128:398-404.
 69. Waser M, Schierl R, von Mutius E, Maisch S, Carr D, Riedler J. Determinants of endotoxin levels in living environments of farmers' children and their peers from rural areas. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:389-97.
 70. Garcia-Marcos L, Garcia-Fernandez G, Suarez-Varela MM, Garrido JB, Castro-Rodriguez JA. Asthma attributable to atopy: does it depend on the allergen supply? *Pediatr Allergy Immunol*. 2007;18:181-7.
-

-
71. Beggs PJ. Impacts of climate change rise on aerolllrgens: past and future: review. *Clin Exp Allergy*. 2004;34:1507-13.
 72. Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Matthews S, Arshad SH. Characterization of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax*. 2004;59:563-8.
 73. Lowe L, Murray CS, Custovic A, Simpson BM, Kissen PM, Woodcock A; NAC Manchester Asthma and Allergy Study Group. Specific airway resistance in 3-years old children: a prospective cohort study. *Lancet*. 2002;359:1904-8.
 74. Halonen M, Stern DA, Lohman C, Wright AL, Brown MA, Martinez FD. Two subphenotypes of childhood asthma that differ in maternal and paternal influences on asthma risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160:564-70.
 75. Ronmark E, Jonsson E, Platts-Mills T, Lundback B. Different pattern of risk factors for atopic and nonatopic asthma among children-report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Study. *Allergy*. 1999;54:926-35.
 76. Priftanji AV, Oirko E, Burr ML, Lavzell JC, Williams KL. Factors associated with asthma in Albania. *Allergy*. 2002;57:123-8.
-

-
77. Oddy WH, de Klerk NH, Sly PD, Holt PG. The effect of respiratory infections, atopy and breastfeeding on childhood asthma. *Eur Respir J.* 2002;19:899-905.
 78. von Mutius E, Illi S, Hirsch T, Leupold W, Weiland SK. Frequency of infections and risk of asthma, atopy and airway hyperresponsiveness in children. *Eur Respir J.* 1999;14:4-11.
 79. Sears MR, Greene JM, William AR, Wiecek EM, Taylor R, Flannery EM, et al. A longitudinal population-based cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med.* 2003;349:1414-22.
 80. Horak E, Lanigan A, Roberts M. Outcome of childhood asthma: symptoms and lung function at age 42. *BMJ.* 2003;326:422-3.
 81. Ludvksdottir D, Hendenstrom H, Janson C, Bjornsson E, Borrmann G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *Respir Med.* 1999;93:552-6.
 82. Mochizuki H, Mitsuhashi M, Shigeta M, Tokuyama K, Tajima K, Morikawa A, et al. Bronchial hyper responsiveness in children with atopic and nonatopic asthma. *J Asthma.* 1987;24:75-80.
 83. Clough JB, William JD, Holgate ST. Effect of atopy on the natural history of symptoms, peak expiratory flow and bronchial responsiveness
-

- in 7 and 8 years old children with cough and wheeze: a 12 month longitudinal study. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:755-60.
84. Bakirtas A, Turktas L. Determinants of airway responsiveness to adenosine 5' monophosphate in school-age children with asthma. *Pediatr Pulmonol*. 2006;41:515-21.
85. Kawa A, Ludviksdottir D, Janson C, Nettelbladt O, Bjornsson E, Roomans GM. Inflammation and structural changes in the airways of patients with atopic and nonatopic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:2295-301.
86. Castro-Rodriguez JA, Ramirez AM, Toche P, Pavon D, Perez MA, Girardi G, et al. Clinical, functional, and epidemiological differences between atopic and nonatopic asthmatic children from a tertiary care hospital in a developing country. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2007;98:239-44.
87. Bottini N, Ronchetti F, Gloria-Bottini F, Stefanini L, Bottini E, Lucarini N. Atopic and nonatopic asthma in children. *J Asthma*. 2005;42:25-8.
88. Jayaratnam A, Corrigan CJ, Lee TH. The continuing enigma of non-atopic asthma. *Clin Exp Allergy*. 2005;35:835-7.
89. Morar N, Willis-Owen SA, Moffatt MF, Cookson WO. The genetics of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:24-34.
-

-
90. Ober C, Hoffjan S. Asthma genetics 2006: the long and winding road to gene discovery. *Genes Immun.* 2006;7:95-100
 91. Hoffjan S, Epplen JT. The genetics of atopic dermatitis: recent findings and future options. *J Mol Med.* 2005;83:682-92.
 92. Garn H, Renz H Epidemiological and immunological evidence for the hygiene hypothesis. *Immunobiology.* 2007;212:441-52.
 93. Marks GB. Environmental factors and gene-environment interactions in the aetiology of asthma. *Clin Exp Pharmacol. Physiol.* 2006;33:285-9.
 94. Hoffjan S, Nicolae D, Ostravnaya I, Roberg K, Evans M, Mirel D. Gene-environment interaction effects on the development of immune responses in the 1st years of life. *Am J Hum Genet.* 2005;76:696-704.
 95. Asher MI, Montefort S, Bjorksten B, Lai CK, Strachan DP. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006;368:733-43.
 96. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002;347:911-20
 97. Pearce N, Douwes J. The Latin American exception: why is childhood asthma so prevalent in Brazil? *J Pediatr(Rio J).* 2006;82:319-21.
-

-
98. Schaub B, Lauener R, von Mutius E. The many faces of the hygiene hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:969-77.
 99. Sheikh A, Sthachan DP. The hygiene theory: fact or fiction?. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;12:232-6.
 100. von Mutius E. Allergies, infections and the hygiene hypothesis: the epidemiological evidence. *Immunobiology.* 2007;212:433-9
 101. Liu AH, Leung DYM. Renaissance of the hygiene Hypothesis. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1063-6.
 102. Thorne PS, Kulhankova K, Yin M, Cohn R, Arbes Jr SJ, Zeldin DC. Endotoxin exposure is a risk factor for asthma: the national survey of endotoxin in United States housing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1371-7.
 103. Tavernier G, Fletcher G, Gee I, Watson A, Blacklock G, Francis H. IPEADAM study: indoor endotoxin exposure, family status, and some housing characteristics in English children. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:656-62.
 104. 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
-

-
105. Gereda JE, Klinnert MD, Price MR, Leung DYM, Liu AH. Metropolitan home living conditions associated with indoor endotoxin levels. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:790-6.
 106. Perzanowski MS, Miller RL, Thorne PS, Barr RG, Divjan A, Sheares BJ, et al. Endotoxin in inner-city homes: associations with wheeze and eczema in early childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:1082-9.
 107. Gern JE, Reardon CL, Hoffjan S, Nicolae D, Li Z, Roberg KA, et al. Effects of dog ownership and genotype on immune development and atopy in infancy. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:307-14.
 108. Park JH, Gold DR, Spiegelman DL, Bulge HA, Milton DK. House dust endotoxin and wheeze in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:332-8.
 109. Phipatanakul W, Celedon JC, Raby BA, Litonjua AA, Milton DK, Sredl D, et al. Endotoxin exposure and eczema in the first years of life. *Pediatrics.* 2004;114:13-8.
 110. Weiss ST. Eat Dirt: the hygiene hypothesis and allergic diseases. *N Engl J Med.* 2002;347:930-1.
 111. van Strien RT, Engel R, Holst O, Bufe A, Eder W, Waser M, et al. Microbial exposure of rural school children, as assessed by levels of N-
-

-
- acetyl-muramic acid in mattress dust, and its association with respiratory health. *J Allergy Clin Immunol.* 2004;113:860-7.
112. Lauener RP, Birchler T, Adamski J, Braun-Fahrlander C, Bufe A, Herz U, et al. Expression of CD14 and Toll-like receptor 2 in farmers' and non farmers' children. *Lancet.* 2002;360:465-6.
113. Platts-Mills TA, Erwin E, Heymann P, Woodfolk J. Is the hygiene hypothesis still a viable explanation for the increased prevalence of asthma? *Allergy.* 2005;60 (Suppl.79):25-31.
114. Cooper PJ. Intestinal worms and human allergy. *Parasite Immunol.* 2004; 26:455-67.
115. Crompton DW. Ascaris and ascariasis. *Adv Parasitol.* 2001;48:285-375.
116. Britton J. Parasites, allergy, and asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:266-7.
117. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;174:514-23.
118. Maizels RM, Yazdanbakhsh M. Immune regulation by helminth parasites: cellular and molecular mechanisms. *Nat Rev Immunol.* 2003;3:733-44.
-

-
119. Chong Neto HJ, Rosario N, Dela Bianca AC, Sole D, Mallol J. Validation of a questionnaire for epidemiologic studies of wheezing in infants. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18:86-7.
 120. Hederos CA, Hasselgren M, Hedlin G, Bornehag C-G. Comparison of clinically diagnosed asthma with parenteral assessment of children's asthma in a questionnaire. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18: 135-41.
 121. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Strachan DP, Anderson HR, Rodriguez EA, et al. Risk factors for atopy among school-age in a rural region of Latin America. *Clin Exp Allergy.* 2004;34:845-52.
 122. 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.
 123. 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.
 124. Cooper PJ, Chico ME, Vaco MG, Moncayo AL, Bland JM, et al. Effect of albendazole treatment on the prevalence of atopy in children living in communities endemic for geohelminth parasites: a cluster-randomised trial. *Lancet.* 2006;367:1598-603.
-

-
125. 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.
 126. 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
 127. Hunninghake GM, Soto-Quiros ME, Avila L, Ly NP, Liang C, Sylvia JS, et al. Sensitization to *Ascaris lumbricoides* and severity of childhood asthma in Costa Rica. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:654-61.
 128. Medeiros Jr M, 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.
 129. Medeiros Jr M, 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.
 130. 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.
-

-
131. Ponte EV, Lima F, Araújo MI, Oliveira RR, Cardoso LS, Cruz AA. Skin test reactivity and Der p-induced interleukin 10 production in patients with asthma or rhinitis infected with ascaris. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2006;96:713-8.
 132. Figueiredo SD, Taddei JA, Menezes JJ, Novo NF, Silva EO, Cristóvão HL, et al. Estudo clinico-epidemiológico da toxocaridíase em população infantil. *J Pediatr(Rio J).* 2005;81:126-32.
 133. Ferreira MU; Rubinsky–Elefant G; Gontijo de Castro G; Hoffmann EHE; Nunes MS. Bottle feeding and exposure to *Toxocara* as risks factors for wheezing illness among under-five Amazonian children: a population-based cross sectional study. *J Trop Pediatr..* 2007;53:119-24.
 134. Buijs J, Borsboom G, Retting M, Hilgerson WJ, van Wieringen JC, Jansen G, et al. Relationship between allergic manifestations and toxocara seropositivity: a cross-sectional study among elementary school children. *Eur Respir J.* 1997;10:1467-75.
 135. Yazdanbakhsh M, Wahyuni S. The role of helminth infections in protection from atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005;5:386-91.
 136. Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, Quinnell R, Minh TT, Liem HT, et al. Poor sanitation and helminth protect against skin sensitization in Vietnamese
-

-
- children: a cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:1305-11.
137. Haileamlak A, Dagoye D, Williams H, Haileamlak A, Dagoye D, Williams H, et al. Early life risk factors for atopic dermatitis in Ethiopian children. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:370-6.
138. Davey G, Venn A, Belete H, Berhane Y, Britton J. Wheeze, allergic sensitization and geohelminth infection in Butajira, Ethiopia. *Clin Exp Allergy.* 2005;35:301-7.
139. Schafer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy.* 2005;60:1014-20.
140. Karadag B, Ege M, Bradley JE, Braun-Fahrlander C, Riedler J, Nowak D, et al. The role of parasitic infections in atopic diseases in rural schoolchildren. *Allergy.* 2006; 61:996-1001.
141. Lynch NR, Goldblatt J, Le Souef PN. Parasite infections and the risk of asthma and atopy. *Thorax.* 1999;54:659-60.
142. Medeiros D, Silva AR, Rizzo JA, Motta ME, Oliveira FH, Sarinho ES. Total IgE level in respiratory allergy: study of patients at high risk for helminthic infection. *J Pediatr(Rio J).* 2006;82:255-9
-

-
143. 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.
 144. Cooper PJ. The potential impact of early exposure to geohelminth infections on the development of atopy. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2004;26:5-14.
 145. von Mutius E. Environmental factors influencing the development and progression of pediatrics asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2002;109:s525-s532.
 146. Arruda LK, Vailes LD, Ferriani VP, Santos AB, Pomes A, Chapman MD. Cockroach allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:419-28.
 147. Araújo MI, Hoppe B, Medeiros Jr.M, Alcantara L, Almeida MC, Schriefer A, et al. Impaired T helper 2 response to aeroallergen in helminth-infected patients with asthma. *J Infect Dis.* 2004;190:1797-803.
 148. Yazdanbakhsh M; van den Biggelaar A; Maizels RM. Th2 responses without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001;22:372-7.
 149. Carvalho EM, Bastos LS, Araújo MI. Worms and allergy. *Parasite Immunol.* 2006; 28:525-34.
-

-
150. Reese G, Ayuso R, Lehrer SB. Tropomyosin: an invertebrate pan-allergen. *Int Arch Allergy Immunol.* 1999;119:247-58.
 151. 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.
 152. van den Biggelaar AH, Rodrigues LC, van Ree R, van der Zee JS, Hoeksma-Kruize YC, Souverijn JH, et al. Long-term treatment of intestinal helminthes increases mite skin-test reactivity in Gambonese schoolchildren. *J Infect Dis.* 2004;189:892-900.
 153. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet.* 2006;367:1747-57.
 154. Kussel MM, Klerk NH, Kebabze T, Vohma V, Holt PG, Johnston SL, et al. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization, and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:1105-10.
 155. Mallia P; Johnston SL. Respiratory viruses: do they protect from or induce asthma? *Allergy.* 2002;57:1118-9.
-

-
156. Celedon JC, Litonjua AA, Weiss ST, Gold DR. Day care attendance in the first year of life and illnesses of the upper and lower respiratory tract in children with a familial history of atopy. *Pediatrics*. 1999;104:495-500.
 157. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factors for asthma and allergy at age 7. *Am J Resp Crit Care Med*. 2000;161:1501-7
 158. Wennergren G, Kristjansson S. Relationship between respiratory syncytial virus bronchiolitis and future obstructive airway diseases. *Eur Respir J*. 2001;18:1044-58.
 159. Holt PG, Sly PD. Interactions between respiratory tract infections and atopy in the aetiology of asthma. *Eur Respirator J*. 2002;19:538-45.
 160. Copenhaver CC, Gern JE, Li Z, Shult PA, Rosenthal LA. Cytokine response patterns, exposure to viruses, and respiratory infections in the first years of life. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:175-80.
 161. Lemanske Jr.RF. The Childhood Origins of ASThma (COAST) study. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002;13:38-43.
 162. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lunberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma, atopy and allergy at age 13. *Am J Resp Crit Care Med*. 2005;171:137-41.
-

-
163. Ramsey CD, Gold D, Litonjua AA, Sredl DL, Ryan L, Platts-Mills TA, et al. Respiratory illnesses in early life and asthma and atopy in childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:150-6.
 164. Wassall HJ, Devenny AM, Daud Kran S, Ninan TK, Russell G. A comparison of virus associated and multi trigger wheeze in school children. *J Asthma.* 2005; 42:737-44.
 165. Lemanske Jr.RF, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Schult PA, et al. Rhinovirus illnesses during infancy predict subsequent childhood wheezing. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;116:571-7.
 166. Hoffjan S, Ostrovnaja I, Nicolae D, Newman DL, Nicolae R, Gangnon R, et al. Genetic variation in immunoregulatory pathways and atopic phenotypes in infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2004;113:511-8.
 167. Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, Macedo IS, Schmitt VM, Jones MH, et al. Bronquiolite aguda por rinivírus em lactentes jovens. *J Pediatr(Rio J).* 2005;81:417-20.
 168. Oberste MS, Maher K, Schnurr D, Flemister MR, Lovchik JC, Peters H, et al. Enterovirus 68 is associated with respiratory illness and shares biological features with both the enterovirus and the rhinoviruses. *J Gen Virol.* 2004;85:2577-84.
-

-
169. Ma X, Endo R, Ishiguro N, Ebihara T, Ishiko H, Ariga T, et al. Detection of human bocavirus in Japanese children with lower respiratory tract infections. *J Clin Microbiol.* 2006;44:1132-4.
 170. Khetsuriani N, Kazerouni NN, Erdman DD, Lu X, Redd SC, Anderson LJ, et al. Prevalence of viral respiratory tract infections in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2007;119:314-21.
 171. Sloots TP, McErlean P, Speicher DJ, Arlen KE, Nissen MD, Mackay IM. Evidence of human coronavirus HKU1 and human bocavirus in Australian children. *J Clin Virol.* 2006;35:99-102.
 172. Greensill J, McNamara PS, Dove W, Flanagan B, Smyth RL, Hart CA, et al. Human metapneumovirus in severe syncytial virus bronchiolitis. *Emerg Infect Dis.* 2003;9:372-5.
 173. Glezen WP, Taber LH, Frank AL, Kasel JA. Risk of primary infection and reinfection with respiratory syncytial virus. *Am J Dis Child.* 1986;140:543-6.
 174. Singh AM, Moore PE, Gern JE, Lemanske Jr. RF, Hartert TV. Bronchiolitis to asthma: a review and call for studies of gene-virus interactions in asthma causation. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175:108-19.
-

-
175. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, Stalker D, Al Shammari N, Thomas HM. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005;16:386-92.
 176. Holt PG, Sly PD. Interactions between RSV infection, asthma and atopy: unravelling the complexities. *J Exp Med.* 2002;196:1271-5.
 177. Gern JE, Brooks D, Meyer P, Chang A, Shen K, Evans MD, et al. Bidirectional interactions between viral respiratory illnesses and cytokine responses in the first year of life. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117:72-8.
 178. Korppi M, Kotaniemi-Syrjanen A, Waris M, Vainionpaa R, Reijonen TM. Rhinovirus-associated wheezing in infancy: comparison with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:995-9
 179. Holgate ST. Rhinovirus in the pathogenesis of asthma: the bronchial epithelium as a major disease target. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;118:587-90.
 180. Kellner G, Popow-Kraupp T, Kundi M, Binder C, Kunz C. Clinical manifestations of respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus and rhinovirus in hospitalized children. *Acta Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:482-8.
-

-
181. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korpii M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol.* 2003;111:66-71.
 182. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M, Bossios A, Astra E, Prezerakou A, et al. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1285-9.
 183. Jartti T, Lehtinen P, Vanto T, Hartiala J, Vuorinen T, Makela MJ, et al. Evaluation of the efficacy of prednisolone in early wheezing induced by rhinovirus or respiratory syncytial virus. *Pediatr Infect Dis J.* 2006;25:482-8.
 184. Gern JE, Vrtis R, Grindle KA, Swenson C, Busse WW. Relationship of upper and lower airway cytokines to outcome of experimental rhinovirus infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:2226-31.
 185. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2005;115:668-74.
 186. Peebles RS, Graham BS. Pathogenesis of respiratory syncytial virus infection in the murine animal model. *Proc Am Thorac Soc.* 2005;2:110-5.
-

-
187. Chung HL, Park HJ, Kim SY, Kim SG. Age-related difference in immune responses to respiratory syncytial virus infection in young children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2007;18: 94-9.
 188. Bont L, Heijnen CJ, Kavelaars A , Van Aalderen WM, Brus F, Draaisma JT, et al. Monocyte IL10 production during respiratory syncytial virus bronchiolitis is associated with recurrent wheezing in a one-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1518-23.
 189. Grissell TV, Powell H, Shafren DR, Boyle MJ, Hensley MJ. Interleukin-10 gene expression in acute virus-induced asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:433-9.
 190. Busse WW, Gern JE. Is Interleukin -10 a “10” in virus- provoked asthma? *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172: 405-6.
 191. Papadopoulos NG, Xapapadaki P, Mallia P, Brusselle G, Watelet JB. Mechanisms of virus-induced asthma exacerbations: state-of-the-art. AGA2LEN and InterAirways document. *Allergy.* 2007;62:457-70.
 192. Chauhan AJ, Inskip HM, Linaker CH, Smith S, Schreiber J, Johnston SL, et al. Personal exposure to nitrogen dioxide (NO₂) and the severity of virus-induced asthma in children. *Lancet.* 2003;361:1939-44.
 193. Graef-Teixeira C, Medeiros E, Zanini GM, Brasil CA, 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.
194. Almeida Moura RA, Purchio A, Rossi AR, Strufaldi B, Nogueira DM, Hoxter G, et al. Técnicas de laboratório. 2ª.ed. Rio de Janeiro: Atheneu; 1982.
195. Ritchie LS, Lin S, Moon AP, Frick LP, Williams JE, Asakura S, et al. The possible effects of pH and specific gravity on the ether-sedimentation procedure in concentrating eggs and cysts. Am J Trop Med Hyg. 1960;9:444-9.
196. Baermann GG. Eine einfache Methode zur Auffindung von *Ankylostomum* (Nematoden)-Larven in Erdproben [abstract]. Geneesk Tjidschr Ned-Indie. 1917;57:131-7.
197. Kato K, Miura, M. Comparative examination of faecal thick smear technique with cellophane paper covers. Jap J Parasitol. 1954;3:35-7.
198. 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.
199. 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.
-

200. 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.
 201. 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.
 202. Grumach AS. *Alergia e imunologia na infância e na adolescência*. São Paulo: Atheneu; 2001.
-

CAPÍTULO III
ARTIGO ORIGINAL

Eur Respir J 2007; 29: 1154–1160
 DOI: 10.1183/09031936.00127606
 Copyright © ERS, Journals Ltd 2007



Nonatopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children

M.U. Pereira*, P.D. Sly^{#,†}, P.M. Pitrez*, M.H. Jones*, D. Escouto*, A.C.O. Dias*, S.K. Weiland[‡] and R.T. Stein*

ABSTRACT: Asthma is common in urban centres in Latin America, but atopic asthma may not be the main phenotype among children. Helminth infections are highly prevalent in poor populations, and it was hypothesised that they attenuate allergic asthma, whereas other factors are related to the expression of a nonatopic wheeze/asthma phenotype.

A total of 1,982 children from Southern Brazil with a mean \pm sd age of 10.1 ± 0.76 yrs completed asthma questionnaires, and 1,011 were evaluated for intestinal parasites and atopy using skin-prick tests (SPTs).

Wheeze in the previous 12 months was reported by 25.6%, and 9.3% showed current asthma; 13% were SPT-positive and 19.1% were positive for any helminths. Most children with either wheeze or asthma were SPT-negative; however, severe wheeze was more prevalent among the atopic minority. Helminth infections were inversely associated with positive SPT results. Bronchiolitis before the age of 2 yrs was the major independent risk factor for asthma at age 10 yrs; high-load *Ascaris* infection, a family history of asthma and positive SPT results were also asthma risk factors.

Most asthma and wheeze are of the nonatopic phenotype, suggesting that some helminths may exert an attenuating effect on the expression of the atopic portion of the disease, whereas viral bronchiolitis predisposes more specifically to recurrent airway symptoms.

KEYWORDS: Allergy, bronchiolitis, helminths, intestinal parasites, nonatopic asthma, wheeze

The increased burden and prevalence of wheeze and asthma since the 1960s are well documented, especially among children living in affluent societies [1]. Asthma in school-age children from developed countries is commonly associated with an atopic phenotype, including bronchial hyperresponsiveness, peripheral blood eosinophilia, increased allergen-specific immunoglobulin (Ig)E levels and positive allergen skin-prick test (SPT) results [2, 3]. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) has demonstrated that asthma and asthma-related symptoms are highly prevalent among many of the less-privileged communities in Latin America [4]. These data are seemingly at odds with the so-called hygiene hypothesis, and suggest that the relationship between asthma and the atopic phenotype is less clear in children from developing countries. Data from Africa show that the association of asthma with atopy is stronger in children living in urban rather than rural settings [5].

Parasitic infections are common among disadvantaged populations in Africa and Latin America. Recent data from these areas have shown an inverse association between helminth infections and allergy (defined by SPT), and probably an attenuation of asthma-related symptoms [6, 7]. A series of studies in rural Ecuador have shown that asthma is not common in a highly parasitised population, and that helminth infections are inversely related to allergen skin test reactivity [8]. This raises the question as to which environmental factors might be responsible for the high prevalence of asthma and asthma-related symptoms in nonaffluent populations in Latin America [9].

In the present study, a population of school-age children from a poor urban community in Southern Brazil, where helminth infections are common, was evaluated. The impact of parasite load and other environmental exposures on asthma and asthma-related symptoms at age 10 yrs was determined. It was hypothesised that

AFFILIATIONS

*Paediatric Pulmonary Research Laboratory, Biomedical Research Institute, Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

[#]World Health Organization Collaborating Centre for Research on Children's Environmental Health, Curtin University of Technology, and [†]Centre for Child Health Research, University of Western Australia, Perth, Australia.

[‡]Dept of Epidemiology, University of Ulm, Ulm, Germany.

CORRESPONDENCE

R.T. Stein
 Av. Ipiranga 6690
 conj. 420 - Laboratório de Pediatria
 IPB-PUCRS
 Porto Alegre
 RS - CEP 90610-000
 Brazil
 Fax: 55 51 33845104
 E-mail: rstein@pucrs.br

Received:

October 01 2006

Accepted after revision:

February 11 2007

SUPPORT STATEMENT

This study was supported by a grant from the Rudolph and Clothilde Eberhard Stiftung, Ulm, Germany.

STATEMENT OF INTEREST

None declared.

European Respiratory Journal
 Print ISSN 0903-1936
 Online ISSN 1399-3003

asthma and asthma-related symptoms were common among these children living in a pro-inflammatory urban environment, and that helminth infections would attenuate the role of atopy in driving asthma in these children.

METHODS

As part of the ISAAC Phase II study, a sample of 2,058 schoolchildren aged 9–13 yrs were randomly chosen from a total of 3,049 children enrolled in the fourth and fifth middle-school levels of the public system of a small town, Uruguaiana, in the extreme South of Brazil. Parents were interviewed at home by trained research interviewers and completed the basic questionnaire of the ISAAC Phase II protocol along with some extra questions. The main issues under investigation were personal and familial risk factors for asthma, as well as environmental and lifestyle variables. The main outcome variables were current wheeze (“wheeze in the past 12 months”) and active asthma (“wheeze in the past 12 months” plus “asthma ever”). Severe asthma was defined as four or more acute attacks in the previous 12 months. Children were classified as having had bronchiolitis when mothers or carers answered positively to the question “Was your child admitted to a hospital or seen in an emergency room with bronchiolitis before the age of two years?” Variables such as born before term (*i.e.* “Was your child born before term?”), normal birthweight ($\geq 2,500$ g), maternal smoking (current and during pregnancy), number of siblings, humidity in the home, current maternal smoking (not a quantitative variable) and exclusive breastfeeding for ≥ 6 months were defined as in the ISAAC Phase II core protocol [10]. Living in a poor neighbourhood, a marker of living standard, was classified using the response “the family lived in a suburban area with few parks and gardens”.

A random sample of these children ($n=1,200$) was selected to provide stool samples for the determination of intestinal parasitic infections. Three stool samples were collected from the children on different days during home visits, with specimens rapidly transported to and processed in the laboratory. Each stool sample was analysed using three methods: 1) the method of RITCHIE *et al.* [11] for the detection of helminth ova and protozoan cysts and oocysts; 2) the method of BAERMAN [12] for the identification of *Strongyloides stercoralis* larvae; and 3) the Kato–Katz method for quantitative evaluation of helminth ova [13]. A subject was considered infected if positive results were obtained in any of the tests for specific parasites. High quantitative counts based on the Kato–Katz method were defined as those egg counts falling within the upper tertile of the distribution (which corresponded to ≥ 100 eggs·g⁻¹; called high-load) for any helminth or for specifically *Ascaris lumbricoides* (*Ascaris*) infections.

The same subsample of children was also skin tested using relevant aeroallergens (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *D. farinae*, cat dander, mix of grasses, mix of trees and *Alternaria alternata*, plus positive and negative controls) according to the protocol used in the ISAAC Phase II study (ALK-Abelló, Madrid, Spain) [10, 14]. All SPTs were performed in the schools by a single trained researcher. A subject was defined as atopic according to the ISAAC protocol, *i.e.* a mean wheal diameter of ≥ 3 mm greater than the negative control for at least one allergen.

Statistical analyses

Univariate and multivariate logistic regression models were used to calculate adjusted and unadjusted odds ratios (OR) and 95% confidence intervals (CI) for the main outcome variables (current wheeze, active asthma and SPT results). Risk factors known to be associated with wheeze and asthma, and those significantly associated with these outcomes in the bivariate analyses, were included in the multivariate models, which were always adjusted for age and sex.

The present study was approved by the Human Ethics Committee of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.

RESULTS

The city of Uruguaiana has a population of ~130,000; its major economic activity relates to agriculture, with a small portion of the population working in the fields and most in service-related jobs in the town. Most of the population is not served by a sewage system, and there are high rates of unemployment and underemployment. Questionnaires were completed for 96.3% (1,982 out of 2,058) of the ISAAC Phase II sample of children. SPTs were completed in all but one of the target subsample of 1,200, and three stool samples were collected from 87.8% (1,054 out of 1,200). A total of 1,011 subjects provided complete data for parasite analysis, SPTs and ISAAC Phase II questionnaires. This subsample was broadly representative of the entire cohort, with no differences between the two samples, except that there were fewer mothers with <8 yrs of formal education and fewer families living in a poor neighbourhood in the subgroup (table 1). The mean \pm SD age at the time of the survey was 10.1 ± 0.76 yrs for both the complete cohort and the subsample, with a range of 8.2–13.3 yrs. The results presented here are restricted to the 1,011 children for whom complete data are available.

Demographic data

The children were breastfed for ≥ 6 months, and one tenth of the population was born before term. Approximately one third of mothers smoked either during their children’s first year of life or at the time of the year 10 survey; 22% smoked during pregnancy. Mothers were schooled for 6.6 ± 2.9 yrs, with most reporting <8 yrs of formal education (table 1). Children had, on average, 2.7 ± 2.0 siblings, with a third of the subjects having no siblings; >90% lived in a poor neighbourhood and half of the households were reported as being humid.

Wheeze in the previous 12 months was present in a quarter of the children and 9.2% were reported to have active asthma (table 1). Severe asthma was reported in 6.9%, 5.8% exhibited acute exacerbations severe enough to limit speech and 17.3% showed wheeze after exercising. Hospital admission or emergency room attendance for bronchiolitis before the age of 2 yrs was reported for 6.3% of the children (table 1). The maternal and paternal history of asthma was positive for <10% of the children.

Of the children, 13% were atopic; the most prevalent sensitisation was that to *D. pteronyssinus* (11.2%), followed by *D. farinae* (6.6%). Very few (3.6%) were SPT-positive for the other four allergens tested (cat dander, *Alternaria*, and grass and tree mixes).

NONATOPIC ASTHMA IN CHILDREN

M.U. PEREIRA ET AL

TABLE 1 Demographic characteristics of the questionnaire-only sample and the subsample of children with completed questionnaires, stool samples for parasitological tests and skin-prick tests

	Questionnaire only*	Subsample
Subjects n	1982	1011
Male sex	993 (50.1)	495 (49.0)
Birthweight \geq 2500 g	1736 (90.4)	865 (88.6)
Born before term	189 (9.9)	93 (9.6)
Breastfeeding \geq 6 months	1705 (86.0)	852 (84.7)
Current maternal smoking	624 (31.5)	322 (31.9)
Maternal schooling \geq 8 yrs	481 (24.3)	195 (19.3) [†]
\geq 1 sibling	1373 (69.3)	730 (72.2)
Humid household	893 (45.1)	474 (46.9)
Poor neighbourhood	1777 (99.7)	956 (94.7) [‡]
Maternal asthma	149 (7.5)	78 (7.7)
Paternal asthma	108 (5.5)	58 (5.8)
Wheeze in past 12 months	510 (25.6)	273 (27.0)
Active asthma	184 (9.3)	93 (9.2)
Atopy	NA	131 (13.0)
Bronchiolitis aged <2 yrs	136 (6.9)	63 (6.3)
Severe asthma [§]	130 (6.6)	70 (6.9)

Data are presented as n or n (%). Denominators for the variables may differ slightly due to missing values. NA: not available. *: International Study of Asthma and Allergies in Childhood Phase II questionnaire; †: \geq 4 attacks; ‡: $p < 0.01$.

TABLE 2 Frequencies of different intestinal parasite species found in faecal samples*

	Frequency
No helminths	853 (80.9)
Any helminths	201 (19.1)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	130 (12.3)
<i>Trichurus trichiura</i>	57 (5.4)
<i>Hymenolepis nana</i>	27 (2.6)
<i>Enterobius vermicularis</i>	12 (1.1)
<i>Taenia solium</i>	8 (0.8)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	3 (0.3)
<i>Entamoeba histolytica</i>	74 (7.0)
<i>Giardia lamblia</i>	105 (10.0)
High-load [†] helminths	70 (6.6)
High-load [†] <i>Ascaris</i>	58 (5.5)

Data are presented as n (%). *: positive identification of parasites in any of three stool samples examined using three different laboratory techniques (see Methods section); †: ≥ 100 eggs·g⁻¹.

Infection with intestinal parasites

Almost 20% of the children were infected by helminths, with *Giardia lamblia* and *Ascaris lumbricoides* being the most common parasite recovered in the stool samples (table 2); ~10% of children were infected with multiple parasites, e.g. 5.4% of the *Ascaris*-infected children were also infected with *Giardia*.

Associations with wheeze and asthma

The vast majority (216 out of 273; 79%) of the children with current wheeze were not atopic, with only 57 giving any positive SPT results. Similarly, the majority (65 out of 93; 70%) of those with active asthma were nonatopic. However, atopic children with current asthma were more likely to show more severe disease (OR 2.6, 95% CI 1.04–6.4) than nonatopic asthmatics. Similar findings were also observed for SPT-positive current wheeze. Despite the fact that the majority of asthmatics were not atopic, being atopic was a significant risk factor for both current wheeze (OR 2.4, 95% CI 1.6–3.5) and active asthma (OR 3.4, 95% CI 2.1–5.5) in the total study group.

Most (24 out of 25; 96.0%) of the children with high-load helminths and wheezing at age 10 yrs were SPT-negative. Children with high-load *Ascaris* or high-load (any) helminths were more likely to show wheeze or active asthma at age 10 yrs compared with both those with a lower load and no helminths (table 3). Nonatopic wheezers were almost four times more likely (OR 3.9, 95% CI 1.3–11.3) to exhibit helminth infections (49 out of 216; 22.7%) than atopic wheezers (four out

of 57; 7%). This risk was even greater for nonatopic wheezers with high-load helminths and high-load *Ascaris* infections.

Children with bronchiolitis seen in hospital before the age of 2 yrs were at high risk of wheezing later in life and were 12 times more likely to show active asthma at the age of 10 yrs (table 3). There was a synergistic interaction between bronchiolitis before the age of 2 yrs and helminth infection at 10 yrs, increasing the risk of active asthma at the age of 10 yrs >40-fold (OR 42.7, 95% CI 11.4–160.5). Children with bronchiolitis in early life were no more likely to be SPT-positive than those who did not have bronchiolitis.

Children living in humid households were significantly more likely to exhibit current wheeze and active asthma. Maternal smoking was also a risk factor for both current wheeze and active asthma (table 3). Paternal asthma was significantly associated with wheeze (OR 5.0, 95% CI 2.9–8.6) and asthma (OR 5.2, 95% CI 2.9–9.5), as was maternal asthma (table 3).

Risk factors for atopy

The minority of children with better educated mothers (>8 yrs of schooling) were more likely to be atopic (OR 1.8, 95% CI 1.2–2.7) than those with less maternal schooling. Other risk factors for positive SPT results on bivariate analyses were current wheeze (OR 2.4, 95% CI 1.6–3.5; $p < 0.001$) and active asthma (OR 3.4, 95% CI 2.1–5.5; $p < 0.001$); whereas infection with any parasite (OR 0.6, 95% CI 0.4–0.9; $p < 0.01$) or any helminth (OR 0.4, 95% CI 0.2–0.8; $p < 0.01$) and a higher infective load of helminth (OR 0.3, 95% CI 0.09–0.94; $p < 0.05$) were protective. A similar trend was seen for high-load *Ascaris* (OR 0.4, 95% CI 0.1–1.2) and living in a poor neighbourhood (OR 0.7, 95% CI 0.3–1.5), but these did not reach significance. On average, atopic children had significantly fewer siblings (2.35 ± 1.70 versus 2.90 ± 2.17 ; $p < 0.01$) than nonatopic children.

Multivariate logistic regression analyses

After adjusting for age and sex, the strongest independent risk factor for active asthma and current wheeze was bronchiolitis

TABLE 3 Bivariate analyses of various risk factors and the main outcome variables of wheeze* and asthma[†] at age 10 yrs

	Subjects with risk factor n	Wheeze		Asthma	
		n (%)	OR (95% CI)	n (%)	OR (95% CI)
Maternal schooling ≥ 8 yrs	195/1011	43 (22.1)	0.7 (0.5–1.4)	11 (5.5)	0.5 (0.3–1.0)
Born before term	93/970	30 (32.3)	1.3 (0.8–2.1)	8 (8.6)	0.9 (0.4–1.9)
Maternal smoking	322/1009	104 (32.3)	1.5 (1.1–2.0) [‡]	38 (11.8)	1.5 (1.0–2.4) [‡]
Humid household	474/1011	158 (33.3)	1.8 (1.4–2.4)**	62 (13.1)	2.5(1.6–3.8)**
Maternal asthma	78/1007	42 (53.8)	3.5 (2.2–5.6)**	25 (32.1)	6.0 3.5–10.2)**
Poor neighbourhood	956/1009	253 (26.5)	0.6(0.3–1.05)	84 (8.8)	0.5 (0.2–1.0)
Bronchiolitis aged <2 yrs	159/1007	95 (59.7)	5.6 (4.0–8.0)**	56 (35.2)	11.9(7.5–19.0)**
Any helminths	195/1011	53 (27.2)	1.0 (0.7–1.4)	20 (10.3)	1.2 (0.7–1.9)
High-load [†] helminths	68/1011	25 (36.8)	1.6 (1.0–2.7)	10 (14.7)	1.8 (0.9–3.6)
High-load [†] Ascaris	56/1011	22 (39.3)	1.8 (1.0–3.0) [‡]	9 (16.1)	2.0 (0.97–4.2)

OR: odds ratio; CI: confidence interval. *: wheeze in the previous 12 months; [†]: wheeze in the previous 12 months and asthma ever; [‡]: ≥ 100 eggs·g⁻¹; [§]: p < 0.01; ^{||}: p < 0.05; **: p < 0.001.

before the age of 2 yrs (table 4). A maternal or paternal history of asthma, living in a humid house, positive SPT results and a high Ascaris load (or high load of any helminth) were all risk factors for active asthma (table 4). More years of maternal schooling and having two or more siblings were protective against active asthma. The risk factors for current wheeze at the age of 10 yrs were similar to those for active asthma (table 4); however, high Ascaris load was of borderline significance (p=0.06) for wheeze at age 10 yrs and >8 yrs of maternal schooling was borderline and inversely associated with wheeze (p=0.06).

When multivariate analysis was performed selecting those who were positive for any helminths, children with a history of bronchiolitis were shown to be at even greater risk of active asthma at the age of 10 yrs (OR 68.7, 95% CI 10.0–470.0; p<0.001).

Risks for nonatopic wheeze

Despite the majority of children with wheeze being nonatopic, atopy was a strong risk factor for current wheeze, active

asthma and severe wheeze. In order to investigate whether nonatopic asthma might be a different phenotype with different risk factors, the analyses were also performed in the nonatopic population. The association of Ascaris with both current wheeze (OR 11.6, 95% CI 1.5–86.3) and active asthma (OR 7.4, 95% CI 0.96–59.4) was stronger for the nonatopic phenotype than in the general population. The results of multivariate analyses in 829 subjects are shown in table 5. The small number of atopic subjects in the present study does not permit a proper analysis of risk factors among this group. In general, the risk factors for current wheeze and active asthma are similar in the nonatopic and total populations, with the risks due to bronchiolitis aged <2 yrs and high-load Ascaris being greater in the nonatopic population.

DISCUSSION

The aim of the present cross-sectional study was to identify risk factors associated with current wheeze and active asthma in 10-yr-old children from a nonaffluent community in Southern Brazil. The major finding of the present study is that

TABLE 4 Multivariate logistic regression analyses: risk factors associated with wheeze in the previous 12 months and active asthma*

	Wheeze OR (95% CI)	Active asthma OR (95% CI)
Maternal asthma	3.1 (1.8–5.3) [§]	5.6 (2.8–11.1) [§]
Paternal asthma	3.9 (2.1–7.3) [§]	3.6 (1.6–7.9) [§]
Bronchiolitis aged <2 yrs	5.4 (2.9–9.9) [§]	18.1 (9.1–36.0) [§]
Any positive SPT	2.7 (1.8–4.1) [§]	6.3 (3.4–11.8) [§]
Humid household	1.5 (1.1–2.1)	2.2 (1.3–3.8)
Maternal smoking	1.2 (0.9–1.7)	1.1 (0.6–2.0)
Born before term	1.4 (0.8–2.3)	0.7 (0.3–1.8)
Maternal schooling duration [†]	0.98 (0.92–1.0)	0.9 (0.8–0.9)**
≥2 siblings	1.1 (0.8–1.5)	0.5 (0.3–0.9)**
High-load [†] Ascaris	1.8 (0.98–3.4)	2.4 (1.0–6.1)**

The total number of subjects included in the two multivariate logistic regression analyses was 954. OR: odds ratio; CI: confidence interval; SPT: skin-prick test. *: adjusted for age and sex; [†]: continuous variable of total duration of maternal schooling used in this specific analysis; [‡]: ≥ 100 eggs·g⁻¹; [§]: p < 0.001; ^{||}: p < 0.01; **: p < 0.05.

TABLE 5 Multivariate logistic regression analyses in nonatopic children: risk factors associated with wheeze in the previous 12 months and active asthma*

	Wheeze OR (95% CI)	Active asthma OR (95% CI)
Maternal asthma	2.8 (1.6–5.0)*	5.4 (2.5–11.7)*
Paternal asthma	3.9 (2.1–7.5)*	3.3 (1.4–7.6) [†]
Bronchiolitis aged <2 yrs	4.7 (2.5–8.9)*	14.5 (7.0–30.0)*
Humid household	1.5 (1.1–2.1) [‡]	2.7 (1.4–5.2) [‡]
Maternal smoking	1.2 (0.8–1.7)	1.0 (0.5–1.8)
Born before term	1.3 (0.8–2.3)	0.6 (0.2–1.7)
Maternal schooling ≥ 8 yrs	0.7 (0.4–1.1)	0.3 (0.1–0.9) [†]
≥ 2 siblings	1.1 (0.7–1.5)	0.6 (0.3–1.05)
High-load [§] <i>Ascaris</i>	2.0 (1.1–3.8) [†]	3.1 (1.1–6.6) [†]

The total number of subjects included in these analyses was 629. OR: odds ratio; CI: confidence interval. *: adjusted for age and sex; [‡]: ≥ 100 eggs·g⁻¹; [†]: p < 0.001; [§]: p < 0.01; [†]: p < 0.05.

most wheeze and asthma in these children was not related to atopy. Helminth infection, especially with a higher infective load, increased the risk of wheeze and active asthma, as did attending hospital for acute bronchiolitis during the first 2 yrs of life. Furthermore, in this population, nonatopic asthma was associated with an attenuated form of disease, with less severe or frequent exacerbations compared with atopic asthmatics.

Some authors [15–17] have suggested that the role of atopy in childhood asthma has been overestimated, even in Western countries. The fact that wheeze and asthma-like symptoms are frequently associated with atopy does not imply that these two phenomena are related in the individual child. Longitudinal studies following children from birth [18] and school-age children to adulthood [19, 20] have convincingly shown that distinct wheezing phenotypes exist in children. The interaction between genetic susceptibilities and early-life environmental exposures plays a key role in determining the distribution of these wheeze phenotypes in different populations. This is particularly important in relation to early-life infections, especially those due to respiratory viruses, and their profound impact on the recurrence of wheezing during the first decade of life [21, 22].

PEARCE *et al.* [17] have raised the issue of the role of nonatopic asthma being underestimated in many population studies. The recently published data from the Isle of Wight, UK birth cohort study show that, at the age of 10 yrs, the prevalence of atopic and nonatopic wheeze were similar, but that atopic wheezing was more frequently associated with a diagnosis of asthma and treatment for asthma, whereas nonatopic wheeze was more closely associated with recurrent chest infections before the age of 2 yrs [15]. In the present study, the vast majority of wheeze and active asthma at the age of 10 yrs was nonatopic. However, the present population was infected with helminths, which was not the situation in the Isle of Wight study nor in those studies reviewed by PEARCE *et al.* [17]. When interpreting the present findings, the potential impact of the helminth infections on SPT results for aeroallergens should also be taken into account. Helminth infections and parasite load have been associated with negative SPT results for aeroallergens in a number of studies [5, 8, 23]. Brazilian researchers studying a

population chronically infected with *Schistosoma mansoni* have reported a suppressive effect on SPT results and reduced severity of asthma symptoms [7].

Despite the inverse association of helminth infections and positive SPT results to aeroallergens, it was found that a higher load of *Ascaris* was a risk factor for asthma and asthma-related symptoms at the age of 10 yrs, independent of other common risk factors. This was particularly true when considering nonatopic children in isolation. A similar association has been observed in a large rural population in China [24]. The respiratory effects of *Ascaris* on the airways may be related to its passage through the lungs during part of its life cycle and its high allergenicity [25]. The clinical symptoms may be associated with Löffler-like syndrome, through either local effects of larval tissue migration, airway reactivity or bronchospasm, infectious bacterial complications of parasitic migration and aspiration or, even more rarely, chronic eosinophilic pneumonia [26]. Helminths may suppress atopic inflammation in the airways, while, at the same time increasing the risk of nonatopic wheeze, possibly *via* the mechanism outlined above. However, in the absence of serum IgE data, the true effect of helminth infection on atopy remains a matter of speculation.

It is important to take into account the fact that high-*Ascaris* or high-helminth loads were arbitrarily defined as being values in the upper tertile of the distribution. This corresponded to an infective load of ≥ 100 eggs·g⁻¹, which suggests a significant, but far from heavy, infection. Other studies, mainly from rural environments, report a much higher burden of infection than found in the present, rather urbanised, community of Southern Brazil. A protective effect of helminth infection on asthma and allergies may be related to either infective load or frequency of infection rather than simply to the presence of helminths. In many African studies, a protective effect has been shown with hookworm, whereas, in areas in which *Ascaris* is the most prevalent species, a protective effect may not be found [6]. These differences have been elegantly discussed in the recent meta-analysis of LEONARDI-BEE *et al.* [6]. However, longitudinal studies are needed in order to adequately investigate whether these apparent helminth-related differences are real and why they occur.

An important risk factor for asthma reported in many studies is wheezing due to early-life respiratory viral infections [21, 27], a variable that has generally not been considered in previous parasite studies. In the present study, bronchiolitis in early life was the strongest risk factor for asthma at the age of 10 yrs. Children with hospital admission or emergency department visits for bronchiolitis before the age of 2 yrs were 17 times more likely to show active asthma, independent of other risk factors. Even more impressive was the finding that subjects with bronchiolitis who were also infected with helminths at the age of 10 yrs were at much greater risk of active asthma. This finding may suggest that this combined exposure (assuming that children infected with *Ascaris* at the age of 10 yrs have most probably been exposed to these agents since early in life) exerts a major effect on asthma among this mostly nonatopic population through either common or related mechanisms. Bronchiolitis was defined by a specific question answered by mothers due to the cross-sectional nature of the present study. Recall bias or misclassification may play a role here. Although no data are available regarding the agent(s) responsible for bronchiolitis in the present children, it has recently been demonstrated that, in a population with a similar social background, respiratory syncytial virus and rhinovirus were the most common agents associated with wheeze during infancy [28].

In the present study, socioeconomic status was defined by a loose variable, *i.e.* living in poor neighborhoods, as defined in the original ISAAC phase II protocol. There was a strong correlation between the level of maternal education and place of residence, either in a poor or a better area of town ($R=0.93$). Although the current authors have no data on healthcare utilisation, there is reason to believe that being infected by helminths is related to not having access to medications, which these children receive on and off, since the major risk factor for these infections is poor hygiene, *i.e.* lack of a good sanitation structure. This is the case in the city where very few houses have proper sewage and garbage disposal systems in place.

The findings related to the protective factors for asthma and allergies in the proposed hygiene hypothesis must be interpreted with caution in low socioeconomic status environments, such as the one described in the present study. It seems reasonable to assume that some environmental factors exert protective effects by blocking the expression of allergy in populations in which atopic asthma is highly prevalent, and, indeed, environmental factors, such as a higher number of siblings and greater maternal education, were protective against atopy in the present study. However, the most potent environmental exposure reducing the risk of atopy here was infection with intestinal parasites.

In conclusion, the present study shows that asthma and asthma-related symptoms are highly prevalent in the present Brazilian community, in which the majority of the population are of low socioeconomic status. The most prevalent wheeze phenotype in this population was nonatopic. Even though family history of asthma and positive skin-prick test results are significant risk factors for wheezing at the age of 10 yrs, the strongest risk factor for persistence of wheeze at this age was bronchiolitis in early life. The present data show that helminth

infections can simultaneously induce airway-related symptoms and attenuate atopic disease.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors would like to thank ALK-Abelló (Madrid, Spain) for donation of the allergens used in the skin-prick testing. The authors would also like to thank C.G. Teixeira for helpful contribution to the methods and analysis of the parasitological testing.

REFERENCES

- 1 Burney PG, Chinn S, Rona RJ. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973–86. *BMJ* 1990; 300: 1306–1310.
- 2 Sears MR, Herbison GP, Holdaway MD, Hewitt CJ, Flannery EM, Silva PA. The relative risks of sensitivity to grass pollen, house dust mite and cat dander in the development of childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 419–424.
- 3 Mensinga TT, Schouten JP, Rijcken B, Weiss ST, Speizer FE, van der Lende R. The relationship of eosinophilia and positive skin test reactivity to respiratory symptom prevalence in a community-based population study. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 99–107.
- 4 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: 439–444.
- 5 Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, *et al.* Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1369–1373.
- 6 Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 514–523.
- 7 Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, *et al.* *Schistosoma mansoni* infection is associated with a reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111: 947–951.
- 8 Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, *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.
- 9 Penny ME, Murad S, Madrid SS, *et al.* Respiratory symptoms, asthma, exercise test spirometry, and atopy in schoolchildren from a Lima shanty town. *Thorax* 2001; 56: 607–612.
- 10 Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, Cookson WO, von Mutius E, Strachan DP. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004; 24: 406–412.
- 11 Ritchie LS, Lin S, Moon AP, *et al.* The possible effects of pH and specific gravity on the ether-sedimentation procedure in concentrating eggs and cysts. *Am J Trop Med Hyg* 1960; 9: 444–449.
- 12 Baerman G. Eine einfache Methode zur Auffindung von Ankylostomum-(Nematoden)-Larven in Erdproben. [A simple method for isolation of *Ancylostoma* (nematode) larvae in soil samples.] *Tijdschr Diergeneesk* 1917; 57: 131–137.
- 13 Katz N, Chaves A, Pellegrino J. A simple device for quantitative stool thick-smear technique in *Schistosomiasis mansoni*. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1972; 14: 397–400.

NONATOPIC ASTHMA IN CHILDREN

M.U. PEREIRA ET AL.

- 14 ISAAC Phase II Steering Committee. ISAAC Phase II Modules. <http://isaac.auckland.ac.nz/Phasetwo/>. Date last accessed: March 6, 2007.
- 15 Kurukulaaratchy RJ, Fenn M, Mathews S, Arshad SH. Characterization of atopic and non-atopic wheeze in 10 year old children. *Thorax* 2004; 59: 563–568.
- 16 Beasley R, Pekkanen J, Pearce N. Has the role of atopy in the development of asthma been over-emphasized? *Pediatr Pulmonol*, 2001; Suppl. 23, 149–150.
- 17 Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy? *Thorax* 1999; 54: 268–272.
- 18 Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, for The Group Health Medical Associates. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332: 133–138.
- 19 Sears MR, Greene JM, Willan AR, et al. A longitudinal, population-based, cohort study of childhood asthma followed to adulthood. *N Engl J Med* 2003; 349: 1414–1422.
- 20 Phelan PD, Robertson CF, Olinsky A. The Melbourne Asthma Study: 1964–1999. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109: 189–194.
- 21 Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13. *Lancet* 1999; 354: 541–545.
- 22 Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, Kjellman B. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 1501–1507.
- 23 Medeiros M Jr, Almeida MC, Figueiredo JP, 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: 142–147.
- 24 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: 1489–1493.
- 25 Stoten A, Huntley J, Mistry H, et al. Nonatopic allergen-independent mast cell activation in parasitized eosinophilic athymic rats. *Parasite Immunol* 2005; 27: 431–438.
- 26 Sarinas PS, Chitkara RK. Ascariasis and hookworm. *Semin Respir Infect* 1997; 12: 130–137.
- 27 Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 137–141.
- 28 Pitrez PM, Stein RT, Stuermer L, et al. Bronquiolite aguda por rinovirus em lactentes jovens. [Rhinovirus and acute bronchiolitis in young infants.] *J Pediatr (Rio J)* 2005; 81: 417–420.

CAPÍTULO IV

CONCLUSÕES

- Asma e sintomas relacionados com asma ou sibilância são altamente prevalentes em Uruguaiana RS, comunidade com baixo nível de desenvolvimento econômico.
 - O mais prevalente fenótipo de sibilância nessa população era não atópico.
 - O principal fator de risco para sibilância aos 10 anos de vida foi ter tido bronquiolite nos primeiros anos de vida.
 - Outros fatores de risco para sibilância aos 10 anos de vida foram história familiar de asma, resultado de teste cutâneo positivo.
 - As infecções por helmintos podem ser simultaneamente indutoras ou atenuadores de doença atópica, dependendo principalmente da carga de parasitose.
-

ANEXOS

Anexo 1 - 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 umas 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 Uruguaiana, 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:

____/____/____

Anexo 2 - 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	Escola
_____ anos		_____ anos	
Universidade		_____ 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

2.1 Tosse e encatarramento

1. Nos últimos 12 meses seu filho/a apresentou o peito encatarrado ou teve tosse com secreção, quando estava resfriado?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

2. Nos últimos 12 meses seu filho/a apresentou o peito encatarrado ou teve tosse com secreção, quando **NÃO** estava resfriado?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

SE VOCÊ RESPONDEU "NÃO" A AMBAS PERGUNTAS, POR FAVOR NÃO RESPONDA ÀS PERGUNTAS 3 E

3. Seu filho tem apresentado o peito encatarrado ou tem tosse com secreção na maioria dos dias (4 ou mais dias por semana) por pelo menos 3 meses ao ano?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

SE VOCÊ RESPONDEU "NÃO", POR FAVOR NÃO RESPONDA À PERGUNTA 4

4. Durante quantos anos isto tem acontecido? _____ anos Outro (**99**)

Chiado e falta de ar

1. Nos últimos 12 meses você ouviu chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito de seu filho/a durante ou após exercícios?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

2. Nos últimos 12 meses você ouviu chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito de seu filho/a quando ele/a **NÃO** estava fazendo exercícios?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

3. Nos últimos 12 meses seu filho/a tem apresentado chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito quando está resfriado, ou tem gripe?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

4. Nos últimos 12 meses seu filho/a tem apresentado chiado (tipo miado de gato ou apito) no peito quando **NÃO** estava resfriado ou com gripe?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

5. Alguma vez na vida seu filho/a acordou com falta de ar?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

6. Alguma vez na vida seu filho/a acordou com aperto no peito?

Sim o **1** Não o **2** Outro o **9**

7. Nos últimos 12 meses o que tem piorado o chiado de seu filho/a? (Marcar tantas opções quanto necessário)

Mudanças no tempo	o 1 2 9	Pólen	o 1 2 9
Estado Nervoso	o 1 2 9	Fumaças	o 1 2 9
Poeira de casa	o 1 2 9	Animais domésticos	o 1 2 9
Roupa de lã	o 1 2 9	Resfriados/gripe	o 1 2 9
Fumaça de Cigarro	o 1 2 9	Comidas ou bebidas	o 1 2 9

Sabonetes, sprays ou detergentes o **1** **2** **9**

Outras coisas (por favor, enumerar): _____

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?
_____	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
_____	Só quando chiava / regularmente (Os dois) (Outro)
	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)
Agente de Saúde	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Enfermeiro/a	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Médico	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Sala emergência hospital	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

b) Para uma visita de revisão de asma?

	Nenhuma	1-3	4-12	> 12 (Outro)
Agente de Saúde	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Enfermeiro/a	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Pediatra ou Médico do Posto	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Especialista	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4
Sala emergência hospital	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3	<input type="radio"/> 4

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?

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

9. 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?

(Por favor, marque com um círculo uma ou ambas opções)

"regularmente" significa todos os dias, durante ao menos dois meses ao ano

_____ Quando estava irritado / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando estava irritado / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando estava irritado / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando estava irritado / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

Remédios alternativos ou caseiros

_____ Quando estava irritado / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando estava irritado / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

2. Nos últimos 12 meses 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. Nos últimos 12 meses 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. Nos últimos 12 meses seu filho consultou com quiroprata, fez acupuntura, foi a homeopata, curandeiro ou a profissionais de medicinas 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?

(Por favor, marque com um círculo uma ou ambas opções)

"regularmente" significa todos os dias, durante ao menos dois meses ao ano

_____ Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

Remédios alternativos ou caseiros

_____ Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

_____ Quando coçava / regularmente (Os dois) (Outro)

1 2 3 9

2. Nos últimos 12 meses 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. Nos últimos 12 meses seu filho/a internou em hospital pelas irritações na pele que coçavam?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

4. Nos últimos 12 meses 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 o 3

Não sei o 8

Outro o 9

3. Seu filho/a tem algum irmão/ã gêmeo?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

4. Seu filho/a foi amamentado no peito?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

Em caso afirmativo, durante quanto tempo?

< 6 meses o 1 6-12 meses o 2 > um ano o 3 Outro o 9

Em caso afirmativo, durante quanto tempo foi alimentado só no peito, sem acrescentar outros alimentos ou sucos?

< 2 meses o 1 2-4 meses o 2 5-6 meses o 3 > 6 meses o 4 Outro o 9

5. Seu filho/a tem irmãos/irmãs mais velhos?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

Em caso afirmativo, quantos irmãos mais velhos (meninos)? ____ (ou 99)

quantas irmãs mais velhas (meninas)? ____ (ou 99)

6. Seu filho tem irmãos/irmãs mais novos?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

Em caso afirmativo, quantos irmãos mais novos (meninos)? ___ (ou 99)
 quantas irmãs mais novas (meninas)? ___ (ou 99)

7. Seu filho frequentou creche alguma vez na vida?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

Em caso afirmativo, desde que idade? _____ meses (ou 999)

8. Seu filho frequentou jardim de infância alguma vez na vida?

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

Em caso afirmativo, desde que idade? _____ meses (ou 999)

Doenças e vacinas

9. A mãe da criança teve alguma das seguintes doenças? (Marcar todas as opções que parecerem corretas)

Asma o 1 Alergia de nariz ou rinite alérgica o 2
 Eczema atópico ou dermatite alérgica o 3 Outro o 9

10. O pai da criança teve alguma das seguintes doenças? (Marcar todas as opções que parecerem corretas)

Asma o 1 Alergia de nariz ou rinite alérgica o 2
 Eczema atópico ou dermatite alérgica o 3 Outro o 9

11. Seu filho/a foi vacinado para qualquer das seguintes doenças?

Coqueluche (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

Sarampo (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

Tuberculose/BCG*

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?

	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 gr	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?

Atualmente

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

Durante o primeiro ano de vida

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

Durante a gravidez

Sim o 1 Não o 2 Outro o 9

16. Alguém fuma atualmente dentro 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?

(Marcar todas as opções que parecerem corretas)

Atualmente Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a

Elétrico	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9
Gás	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9
Carvão ou lenha	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9
Outros	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 9	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 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,
ou boiler/caldeira dentro da casa

1 2 9 1 2 9

Mais de um fogo de chão, ou fogão
a lenha, ou boiler/caldeira dentro da casa

1 2 9 1 2 9

Um fogo de chão, ou fogão a lenha,
Ou boiler/caldeira fora da casa

1 2 9 1 2 9

Não tem calefação

1 2 9 1 2 9

19. Que tipo de combustível se usa ou usava para a calefação? (Marcar todas as opções que parecerem corretas)		
	Atualmente	Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a
Gás	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Óleo	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Eletricidade	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Carvão	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Lenha	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Outros	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
Não tem calefação	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
20. Na casa onde vive seu filho/a tem agora ou teve alguma vez ar condicionado?		
<u>Atualmente</u>		
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 9
<u>Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a</u>		
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 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 <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 9
<u>Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a</u>		
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 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 <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 9
<u>Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a</u>		
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 9
23. Com que se cobre ou cobria o piso do quarto de dormir do/a menino/a?		
<u>Carpete</u>		
<u>Atualmente</u>		
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 9
<u>Durante o primeiro ano de vida do/a menino/a</u>		
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 9
<u>Tapetes soltos</u>		
<u>Atualmente</u>		
	Sim <input type="radio"/> 1	Não <input type="radio"/> 2 Outro <input type="radio"/> 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
Janela dupla	o 1 2 9	o 1 2 9
Vidro duplo com janela única	o 1 2 9	o 1 2 9
Sem janelas	o 1 2 9	o 1 2 9
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
Fibra sintética	o 1 2 9	o 1 2 9
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?		
<i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>		
	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?		
<i>(Marcar todas as opções que parecerem corretas)</i>		
<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	o	1	2	9	o 1 2 9
Bairro, com muitos parques e praças		o	1	2	9
Bairro, com poucos parques e praças		o	1	2	9
Urbano/perto do centro, sem parques ou praças	o	1	2	9	o 1 2 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		o	1	2	9
4-6 vezes por semana	o	1	2	9	
2-3 vezes por semana	o	1	2	9	
Uma vez por semana	o	1	2	9	
Uma vez por mês		o	1	2	9
Menos de uma vez por mês		o	1	2	9
32. Atualmente, com que frequência média seu filho/a come ou bebe:					
	<u>Nunca</u>	<u>Vezes por semana:</u>			<u>Uma vez/dia</u>
		<i>menos de 1</i>	<i>1 a 2</i>	<i>3 a 6</i>	<i>ou mais</i>
Carne	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9
Peixe	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9
Frutas frescas	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9
Salada/ verduras frescas	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9
Verduras cozidas	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9	o 1 2 9

Hamburger	<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	<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	<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	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9
33. Quem respondeu a este questionário?					
	Pai	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9			
	Mãe	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9			
	Outra pessoa	<input type="radio"/> 1 <input type="radio"/> 2 <input type="radio"/> 9			
34. Quando foi respondido este questionário?					
		_____ / _____ / _____			
		Dia	Mês	Ano	

Perguntas extras

1. Nos primeiros dois anos de vida seu filho/a teve bronquiolite?							
	Sim	<input type="radio"/> 1	Não	<input type="radio"/> 2	Outro	<input type="radio"/> 9	
2. Nos primeiros dois anos de vida seu filho/a internou em hospital ou foi atendido em Sala de Emergência por bronquiolite?							
	Sim	<input type="radio"/> 1	Não	<input type="radio"/> 2	Outro	<input type="radio"/> 9	
3. <u>Alguma vez na vida seu filho teve crise de bronquite?</u>			Sim	<input type="radio"/>	não	<input type="radio"/>	
4. <u>Nos últimos 12 meses seu filho teve crise de bronquite?</u>			Sim	<input type="radio"/>	não	<input type="radio"/>	
5. <u>Nos primeiros três anos de vida seu filho /a teve pneumonia (pontada)?</u>			Sim	<input type="radio"/>	não	<input type="radio"/>	
6. <u>Nos primeiros anos de vida seu filho/a internou em hospital ou foi atendido em Sala de Emergência por pneumonia ou "pontada"?</u>							
	Sim	<input type="radio"/>	não	<input type="radio"/>			
7. <u>Nos primeiros anos de vida seu filho/a internou em hospital ou foi atendido em Sala de Emergência por infecção intestinal?</u>							
	Sim	<input type="radio"/>	não	<input type="radio"/>			
8. <u>Nos primeiros dois anos de vida seu filho/a usou antibióticos?</u>							
	Nunca	<input type="radio"/> 1	1 a 3 vezes/ano	<input type="radio"/> 2	>3 vezes/ano	<input type="radio"/> 3	
	Outro	<input type="radio"/> 9					
9. Seu filho tinha episódios frequentes de tosse e encatarramento que melhoraram depois dos 4-5 anos de idade?							
	Sim	<input type="radio"/> 1	Não	<input type="radio"/> 2	Outro	<input type="radio"/> 9	
10. <u>Nos primeiros dois anos de vida seu filho/a recebeu tratamento para vermes?</u>							
	Sim	<input type="radio"/> 1	Não	<input type="radio"/> 2	Outro	<input type="radio"/> 9	
11. <u>Nos últimos 12 meses seu filho/a recebeu tratamento para vermes?</u>			Sim	<input type="radio"/> 1	Não	<input type="radio"/> 2	
			Outro	<input type="radio"/> 9			
12. Tem galpão ou cercado com animais na sua casa?			Sim	<input type="radio"/> 1	Não	<input type="radio"/> 2	
			Outro	<input type="radio"/> 9			
13. Seu filho/a brinca ou brincava perto de fezes de animais (gado, cavalo, porco, galinha)?							
	Atualmente	Sim	<input type="radio"/> 1	Não	<input type="radio"/> 2	Outro	<input type="radio"/> 9
	Nos primeiros anos de vida	Sim	<input type="radio"/>	Não	<input type="radio"/>		

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	

Anexo 3 – Foto Escola

