

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**FATORES DE RISCO PARA ASMA E RINITE
ALÉRGICA EM POPULAÇÃO DE ESCOLARES
NA CIDADE DE PASSO FUNDO, RS**

TESE DE DOUTORADO

ARNALDO CARLOS PORTO NETO

Porto Alegre, Brasil

2012

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE

**FATORES DE RISCO PARA ASMA E RINITE
ALÉRGICA EM POPULAÇÃO DE ESCOLARES
NA CIDADE DE PASSO FUNDO, RS**

ARNALDO CARLOS PORTO NETO

Orientador: Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

A apresentação desta tese é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, Brasil

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Porto Neto, Arnaldo Carlos

Fatores de risco para asma e rinite alérgica em população de escolares na cidade de Passo Fundo, RS / Arnaldo Carlos Porto Neto. -- 2012.
237 f.

Orientador: Sérgio Saldanha Menna Barreto.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Asma. 2. Rinoconjuntivite. 3. Rinite. 4. Criança. 5. Prevalência. I. Saldanha Menna Barreto, Sérgio, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

FACULDADE DE MEDICINA

**PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
SAÚDE DA CRIANÇA E DO ADOLESCENTE**

ESTA TESE FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

13/11/2012

E FOI AVALIADA PELA BANCA EXAMINADORA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª Drª Adyléia Aparecida Dalbo Contreta Toro

Universidade de Campinas

Profª Drª Mary Clarisse Bozzetti

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Rudimar dos Santos Riesgo

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Profª Drª Anneliese Hofmann

Hospital de Clínicas - UFRGS

À minha esposa Maria Goreti,
que caminha junto e é meu porto seguro.
Aos meus amados filhos Manoela e Rodrigo,
e aos meus queridos netos Barbara e Benicio,
que são minha luz.

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, Professor Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto, a quem aprendi a admirar durante todos esses anos, desde meu mestrado até a conclusão de meu doutorado, pela amizade e orientação segura, amparada em seu profundo conhecimento na arte de ensinar.

Ao Professor Dr. Dirceu Solé, amigo de longa data, coordenador do projeto ISAAC no Brasil, por suas sugestões e análises críticas.

À Professora Dra. Grudun Weinmayr, do Instituto de Epidemiologia da Universidade Ulm, Alemanha, e coordenadora do projeto ISAAC fase II, que gentilmente nos forneceu “Coding and Data Transfer Manual”, para que pudéssemos estruturar nosso banco de dados.

À Professora Vânia N. Hirata, por sua disponibilidade e seus conhecimentos estatísticos que muito me ajudaram na avaliação e na interpretação dos dados.

Ao amigo e Professor Dr. Adriano Pasqualotti, pelo apoio e auxílio nas diversas vezes em que me socorreu na montagem do banco de dados.

À Professora Salua Younes e à Bióloga Alessandra Carolina Gehlen, do laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de Passo Fundo, que gentilmente realizaram os exames protoparasitológicos.

À direção da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de Passo Fundo, que nos oportunizou realização dos exames protoparasitológicos.

Aos estudantes da Faculdade de Medicina da Universidade de Passo Fundo Juliane Dal Magro, Henrique Bordin Schimidt, Alexandre Boesche Guimarães e Estefano Aurélio Negri, que auxiliaram na codificação e na confecção do banco de dados.

Ao grupo do GPPG do HCPA, pela atenção e disponibilidade.

A Rosane Blauger, secretária da pós-graduação, pela dedicação dispensada durante todos esses anos.

A Marcia Folle, secretária da minha clínica em Passo Fundo, que muito me ajudou no contato com as escolas e com os pais dos alunos, e a Marta Maito, técnica em enfermagem, também em minha clínica, que me auxiliou na realização dos testes cutâneos alérgicos nas crianças.

Ao meu querido filho Rodrigo Donida Porto, pelo auxílio na diagramação dos questionários.

À professora Nathalia Sabino Ribas, da Versão Final Assessoria em Textos, pela correção do português e pela formatação do texto.

À professora Bianca Busato Portella, pela versão dos textos para o inglês.

Ao professor Luis Fernando Biondo, pelo auxílio na confecção dos gráficos e das figuras.

Às Secretarias Estadual e Municipal de Educação, por terem disponibilizado as informações e os dados necessários sobre as escolas e os alunos.

Ainda que os anos de tua vida sejam três mil ou dez vezes três mil, lembra-te que ninguém perde outra vida senão a que vive agora, nem vive outra senão a que perde. O prazo mais longo e o mais breve são, portanto, iguais. O presente é de todos; morrer é perder o presente, que é um lapso brevíssimo. Ninguém perde o passado nem o futuro, pois ninguém pode tirar o que não tem. Lembra-te de que todas as coisas giram e voltam a girar pelas mesmas órbitas e que para o espectador é indiferente vê-las um século ou dois infinitamente.

Marco Aurélio, Meditações (Livro II, 14)

RESUMO

Introdução: nas últimas décadas, tem havido aumento na prevalência das doenças alérgicas, como também na sensibilização a aeroalérgenos ou alimentos, fenômenos caracterizados como “epidemia das doenças alérgicas”. **Objetivo:** determinar os fatores de risco associados a sintomas de asma (sibilância) e rinoconjuntivite, descrevendo a prevalência desses sintomas em crianças escolares do município de Passo Fundo, RS. **Método:** estudo transversal realizado em alunos de oito a doze anos de idade matriculados em escolas públicas e particulares do ensino fundamental, moradores da zona urbana de Passo Fundo, RS. A amostra representativa dessa população foi escolhida aleatoriamente, e seus pais ou responsáveis responderam questionário escrito padrão do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), acrescido de perguntas sobre fatores de risco pessoais, familiares e ambientais (ISAAC fase II). Dessa população inicial, separou-se, aleatoriamente, um subgrupo de crianças (n=878), para realizar testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHIs) com alérgenos ambientais e coletar amostras de fezes para exame protoparasitológico. As crianças também foram pesadas, tendo sua estatura aferida e seu índice de massa corporal (IMC) calculado. **Resultados:** a prevalência de asma ativa foi de 31,2%; de asma diagnosticada, de 16,3%; de asma induzida por exercício, de 14,1%; de asma grave, de 7,4%; de crise aguda severa de asma, de 5,6%. A prevalência de rinite ativa foi de 53%; rinoconjuntivite, 37,6%; rinite diagnosticada, 35%; rinite polínica (*hay fever*), 27,9%; rinite moderada a grave, 14,7%. A prevalência de eczema ativo foi de 17,8%; de eczema em dobras, 16,8%; de eczema grave, 2,7%. Eram atópicos 487/878 (55,5%), independentemente de serem asmáticos ou não; desses, 84,4% eram polissensibilizados. A maioria (70,2%) dos que tinham asma atual era atópica, sendo somente 9% monossensibilizados. Da mesma maneira, a maioria (83,1%) dos com asma ativa também era atópica (OR = 3,16; IC95%=4,4-7,6). Além disso, os asmáticos atópicos tinham asma mais grave em relação aos não atópicos (OR = 2,39; IC95% = 2,60-7,60). Os fatores de risco significativamente associados à asma ativa foram: história materna de asma (OR = 1,75, IC 95%= 1,05-2,87), rinite ativa (OR = 2,07, IC 95%=1,42-3,01), compartilhar quarto no primeiro ano de vida (OR = 2,03, IC 95%= 1,36-3,04), ser atópico (OR = 1,82, IC 95%=1,26-2,50), ter contato com gato intradomiciliar no primeiro ano de vida (OR = 1,73, IC 95%=1,07-2,78), usar paracetamol mais de 12x ao ano nos últimos doze meses (OR=1,68, IC 95= 1,20-2,31), usar antibiótico com ≤6 meses de vida (OR = 1,57, IC 95%= 1,13-2,17), ter tido bronquiolite com ≤2 anos de vida (OR = 3,11, IC 95%=2,23-4,33), ter nascido de parto prematuro (OR = 1,60, IC 95%=1,02-2,50). Em relação à rinoconjuntivite, os fatores de risco foram: história de eczema no pai (OR = 3,50, IC 95%= 1,05-10,70), rinite no pai (OR= 1,73, IC 95%=1,06-2,82), residência com mofo (OR = 2,09, IC 95%=1,16-3,74), ter morado em casa úmida no primeiro ano de vida (OR = 2,05, IC 95%=1,20-3,48), ter eczema ativo (OR = 1,97, IC 95%=1,16-3,56), ter sensibilidade alérgica a *Lolium perenne* (OR = 14,03, IC 95%=7,75-25,40), ter sensibilidade a ácaros da poeira doméstica (OR = 2,82, IC 95%=1,77-4,52), ter tido bronquiolite com ≤2 anos idade (OR = 1,78, IC 95%=1,10-2,90). Compartilhar quarto foi fator de proteção para rinoconjuntivite (OR = 0,50, IC 95%=0,32-0,79). Os questionários foram respondidos pelas mães em 83,9%, das

quais 42% tinham baixa escolaridade (≤ 8 anos completos). Cerca de 25% das famílias das crianças tinham renda mensal ≤ 1 salário mínimo (SM) vigente na época, e 4,4%, renda ≥ 10 SMs. Um terço dessa população era exposto a mãe fumante, tendo 15% delas afirmado que fumaram durante a gravidez e 18%, durante o primeiro ano de vida da criança. Nasceram de parto cesariano 48,0%; 15,0% eram prematuros e 20,0% da amostra tinham baixo peso ($< 2,500$ g) ao nascer, tendo 2% pesado $< 1,500$ g. Um terço mamou no peito menos de seis meses. Tiveram contato com cachorro dentro de casa no primeiro ano de vida 30%, e somente 12%, com gato intradomicílio. Apenas 7,5% das crianças tiveram contato com animais de fazenda no primeiro ano de vida. **Conclusões:** a prevalência de asma e rinoconjuntivite está acima da média mundial relatada pelos centros do projeto ISAAC fase II e acima da média nacional medida pelo projeto ISAAC fase III, Brasil. Houve uma importante associação entre asma ativa com a história materna de asma e de antecedentes pessoais atópicos (rinite ativa e atopia). Ter tido bronquiolite com < 2 anos de idade foi forte fator de risco para asma ativa aos dez anos de idade. Ao contrário de algumas proposições da hipótese da higiene, contato com animais (gato) dentro de casa e compartilhar dormitório no primeiro ano de vida foram fatores de risco para asma ativa, e não de proteção. Em relação à rinoconjuntivite, igualmente, houve um forte componente genético (familiar) como fator de risco, ao lado do fator ambiental (moradia úmida e com mofo). Ter sensibilidade ao pólen de *Lolium perenne* mostrou-se forte fator de risco para rinoconjuntivite. Por outro lado, compartilhar quarto se mostrou fator de proteção para rinoconjuntivite na faixa etária de oito a doze anos de idade.

Palavras-chave: Asma. Rinoconjuntivite. Rinite. Criança. Prevalência. Fatores de risco. ISAAC. Epidemiologia.

ABSTRACT

Introduction: over the last decades the prevalence of allergic diseases has increased, as well as the sensitization to aeroallergens or food, phenomena characterized as "allergic diseases epidemic". **Objective:** to determine the risk factors associated to asthma symptoms (wheezing) and rhinoconjunctivitis and to describe the prevalence of these symptoms in schoolchildren from the city of Passo Fundo, RS. **Method:** cross sectional study performed in students from ages nine to twelve, enrolled in public and private elementary schools, residents of the urban zone of Passo Fundo, RS. The sample representing this population was randomly selected. Their parents or responsible persons answered a written questionnaire standard to the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC), with the addition of questions about personal, familial and environmental risk factors (ISAAC phase II). From this initial population, a subgroup of children (n=878) was selected to perform skin prick tests (SPT) with environmental allergens and to collect stool samples for the protoparasitological exam. The children were also weighed, their height was assessed, and their body mass index (BMI) was calculated. **Results:** the prevalence of current asthma was 31.2%; diagnosed asthma 16.3%; exercise induced asthma 14.1%; severe asthma 7.4%; severe acute asthma attack 5.6%. The prevalence of current eczema was 17.8%; eczema in folds 16.8%; severe eczema 2.7%. Regardless of being asthmatic or not, 487/878 (55.5%) were atopic; 84.4% of these were polysensitized. Most of the children (70.2%) who had current asthma were atopic and only 9% were monosensitized. Similarly, most of the children (83.1%) with active asthma were also atopic (OR = 3.155; CI 95% = 4.40-7,60). Moreover, the atopic asthmatic children presented more severe asthma compared to the non-atopic ones (OR = 2.39; CI 95% = 2.602-7.603). The factors significantly associated to current asthma were: history of maternal asthma (OR = 1.75, IC 95%=1.05-2.87), current rhinitis (OR = 2.07; IC 95%=1.42-3.0), bedroom sharing during the first year of life (OR = 2.03; IC95%=1.36-3.04), atopy (OR = 1.82; IC 95%=1.26-2.50), indoor contact with cats during the first year of life (OR = 1.73; IC 95%=1.07-2.78), paracetamol use >12× per year over the last twelve months (OR = 1.68; IC 95%=1.20-2.31), antibiotic use ≤6 months of age (OR= 1.57; IC 95%=1.13-2.17), history of bronchiolitis in the first 2 years of life (OR = 3.11; IC 95%=2.23-4.33) and premature birth (OR = 1.60; IC 95%=1.02-2.50). Regarding rhinoconjunctivitis, the risk factors were: history of paternal eczema (OR = 3.35; IC 95%=1.05-10.70), paternal rhinitis (OR = 1.73; IC 95%=1.06-2.82), house with mold (OR = 2.09; IC 95%=1.16-3.75), having lived in a humid house during the first year of life (OR = 2.05; IC 95%=1.21-3.48), having current eczema (OR = 1.97; IC 95%=1.16-3.36), allergic sensitivity to *Lolium perenne* (OR = 14.0; IC 95%=7.75-25.40), sensitivity to house dust mites (OR = 2.82; IC 95%=1.77-4.52), history of bronchiolitis in the first two years old (OR = 1.78; IC 95%=1.78; IC 95%=1.10-2.90). Sharing a bedroom was a protective factor to rhinoconjunctivitis (OR = 0,50; IC 95%=0.32-0.79). A total of 84.0% of the mothers answered the questionnaires, 42% of which had a low education level (≤eight years of school completed). About 25% of families had a monthly income of ≤1 national minimum wage (NMW) at the time, while 5.0%, had an income of ≥10 NMW. One third of these children were exposed to smoking mothers. Approximately 15% of the mothers

affirmed to have smoked during pregnancy, and 18% during the child's first year. A total of 48.0% born from C-sections; 15.0% were premature, and 20.0% of the sample had low weight (<2,500 g) upon birth, where 2% weighed <1,500 g. One third was breastfed for less than six months. A total of 30% the individual had contact with dogs inside the house during the first year of life, and only 12% had contact with indoor cat over the same period. Only 7.5% had contact with farm animals during the first year of life. **Conclusions:** the prevalence of asthma and rhinoconjunctivitis in Passo Fundo is above the world average measured by the ISAAC phase II, and above the national average measured by the ISAAC phase III, Brazil. There is an important association between current asthma with history of maternal asthma and personal atopic background (current rhinitis and atopy). A history of bronchiolitis during the first two years of life was a strong risk factor to current asthma at ten years old. Unlike some proposals of the hygiene hypothesis, the contact with animals (cat) inside the house and sharing a bedroom during the first year of life were risk factors for current asthma, and not protective factors. Concerning rhinoconjunctivitis, there was also a strong genetic component (family) as a risk factor, as well as an environmental component (humid house with mold). Sensitivity to *Lolium perenne* pollen represented a strong risk factor to rhinoconjunctivitis. On the other hand, sharing a bedroom represented a protective factor to rhinoconjunctivitis at eight to twelve years old.

Keywords: Asthma. Rhinoconjunctivitis. Rhinitis. Children. Prevalence. Risk factors. ISAAC. Epidemiology.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Ilustração 1 - Fluxograma do estudo.....	64
--	----

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Evolução da população urbana em Passo Fundo e no RS.	61
Tabela 2 - Quantidade de pessoas separadas por rendimento mensal familiar em salários mínimos na cidade de Passo Fundo, RS.....	61
Tabela 3 - Peso dos escolares	71

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ADs	Adolescentes
ADAM33	Gene desintegrina e metaloprotease 33
BCG	Bacilo de Calmette – Guérin
CAIS	Centro de Apoio Integral à Saúde
COX2	Ciclo-oxigenase dois
C-T	Nucleotídeo
DNA	Ácido deoxiribonucleico
EA	Eczema atópico
ECs	Escolares
EPF	Exame parasitológico de fezes
EUA	Estados Unidos da América
F	Feminino
hab.	Habitantes
HAV	Vírus da Hepatite A
HPS	Sedimentação espontânea
IC	Intervalo de confiança
IgE	Imunoglobulina E
IgM	Imunoglobulina M
IL-4	Interleucina 4
IMC	Índice de massa corporal
INF- γ	Interferon gama
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LPS	Lipopolissacarídeo
M	Masculino
NMW	National minimum wage
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds ratio
P	Nível de significância
PGE2	Prostaglandina dois
PPD	Purified protein derivative
PUFA	Ácido graxo poli-insaturado

QC	Questionário complementar
QE	Questionário escrito
RA	Rinite alérgica
RC	Razão chance
RN	Recém-nascido
RS	Rio Grande do Sul
SNP	Polimorfismos de base única
TCHI	Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata
TGF- β_1	Fator de crescimento transformador beta 1
Th1	Linfócitos auxiliares 1
Th2	Linfócitos auxiliares 2
VEF1	Volume expiratório forçado

LISTA DE SÍMBOLOS

n	amostra
~	aproximadamente
=	igual a
≥	maior ou igual a
>	maior que
®	marca registrada
±	média
≤	menor ou igual a
<	menor que
%	porcento
p	valor de probabilidade
×	vezes

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	18
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 PREVALÊNCIA DA ASMA E DE DOENÇAS ALÉRGICAS	21
2.1.1 Estudo ISAAC fase II	24
2.2 FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS ALÉRGICAS	27
2.2.1 Risco	27
2.2.2 Genética	28
2.3 FATORES PRÉ-NATAIS	31
2.3.1 Tipos de parto	31
2.3.2 Colonização bacteriana e risco de atopia	32
2.3.3 Exposição à fumaça de cigarro	33
2.3.4 Dieta materna	35
2.4 FATORES PÓS-NATAIS	37
2.4.1 Aleitamento materno	37
2.4.2 Dieta	38
2.4.3 Estrutura familiar	38
2.4.4 Creche	41
2.4.5 Crescer e viver em zona rural (fazendas) e estilo de vida antroposófico	41
2.4.6 Infecções e imunizações e risco ou proteção de atopia	44
2.4.7 Parasitose, asma e atopia	47
2.4.8 Antibióticos e asma	50
2.4.9 Uso de paracetamol e risco de asma	51
2.4.10 Alérgenos ambientais	52
2.4.11 Poluição ambiental externa	53
2.4.12 Urbanização: risco de asma	54
2.4.13 Gênero (Sexo)	55
2.4.14 Rinite e eczema como fator de risco para asma	56
3 JUSTIFICATIVA	58
4 OBJETIVOS	59
4.1 OBJETIVO GERAL	59
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	59

5 METODOLOGIA	60
5.1 ASPECTOS FÍSICOS, DEMOGRÁFICOS E SOCIOECONÔMICOS DO MUNICÍPIO	60
5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO	62
5.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO E AMOSTRAGEM	62
5.3.1 Critérios de inclusão	64
5.3.2 Critérios de exclusão	64
5.4 ASPECTOS ÉTICOS	65
5.5 QUESTIONÁRIOS	65
5.6 TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA	66
5.7 EXAME DA FLEXURA DA PELE	68
5.8 EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES	68
5.9 PESO E ALTURA	70
5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA	71
6 CONCLUSÕES	73
REFERÊNCIAS	75
ARTIGO I.....	101
ARTICLE I.....	126
ARTIGO II	150
ARTICLE II.....	176
APÊNDICES	201
APÊNDICE A – RELAÇÃO DAS ESCOLAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO	202
APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO À ESCOLA.....	203
APÊNDICE C – CARTA-CONVITE AOS PAIS (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)	204
APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA (TCHI), EXAME DA PELE, EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES	205
APÊNDICE E – ESCOLAS – ALUNOS QE/QC PERCENTUAL - 2ª FASE TCHI, EPF ..	207
APÊNDICE F – FICHAS DE REGISTRO.....	209
APÊNDICE G – GRÁFICOS E TABELAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS COLETADOS	211

ANEXOS.....	219
ANEXO A – PASSO FUNDO – LOCALIZAÇÃO NO RIO GRANDE DO SUL	220
ANEXO B – MAPA DA CIDADE DE PASSO FUNDO COM LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DAS ESCOLAS.....	221
ANEXO C – QUESTIONÁRIOS (QE E QC)	222
ANEXO D – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO CEP	229
ANEXO E – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE MANUSCRITO – ARTIGO I - <i>JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS</i>	230
ANEXO F – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE MANUSCRITO – ARTIGO II - <i>AMERICAN JOURNAL RHINOLOGY & ALLERGY</i>	233
ANEXO G – CONFIRMAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO I AO <i>JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS</i>	236
ANEXO H – CONFIRMAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO II AO <i>AMERICAN JOURNAL OF RHINOLOGY & ALLERGY</i>	237

1 INTRODUÇÃO

As patologias alérgicas estão entre os principais problemas de saúde das sociedades modernas. Dentre essas, a asma destaca-se como a mais comum das doenças crônicas da infância (RING et al., 2001), estando associada a altas taxas de hospitalização e a consultas em serviços de emergência, com importante morbidade e grande impacto nos sistemas públicos de saúde (MARLE et al., 2005).

Além da alergia, outras doenças com substrato imunológico associado, tais como diabetes, doença de Crohn e esclerose múltipla, têm sua prevalência aumentada (BACH, 2002), o que sugere que a predisposição genética isolada não é o único indicador de suscetibilidade para essas enfermidades, nas quais, provavelmente, a interação gene/ambiente tem papel mais relevante. Assim sendo, aspectos ambientais, nutricionais, infecciosos e psicológicos podem agir como fatores de risco ou proteção em um indivíduo geneticamente predisposto, dependendo, principalmente, do momento da exposição (pré ou pós-natal) (SUBBARAO et al., 2009).

Esse aumento da prevalência das doenças alérgicas, ainda não totalmente compreendido, tem estimulado um grande número de estudos epidemiológicos que descrevem os padrões de doenças em uma determinada população, definem as características e comportamento de pessoas de risco, identificando, ainda, os fatores de risco, de modo a sugerir, quando possível, meios para prevenção. Eles vêm sendo realizados em diferentes partes do mundo e têm levado em consideração dois fatores preponderantes: a) o importante aumento na prevalência das doenças alérgicas (i.e. asma, rinite e dermatite atópica) nas últimas décadas, sobretudo nos países industrializados (mudanças temporais); b) as enormes variações de prevalência entre países ou áreas, ainda que em regiões geograficamente adjacentes (VAN HERTEZEN; HAAHTELA, 2004).

Apesar de as evidências demonstrarem aumento importante na prevalência de asma e alergias, nos estudos realizados com várias populações em diferentes países, parece que a mudança em aspectos de higiene e saúde pública e, principalmente, a migração de populações rurais para as cidades são pontos importantes a ser observados (PEREIRA, 2006).

Diferenças de prevalência de asma também foram encontradas em diferentes áreas de um mesmo país (ISAAC STEERING COMMITTEE, 1998a). Em Gâmbia, Etiópia, Kenya e África do Sul, a prevalência de asma é alta nas regiões urbanas, se comparadas às baixas taxas observadas em áreas rurais (YEMANEBERHAN et al., 1997; SCRIVENER et al., 2001).

Nos últimos vinte anos, estudos realizados na África demonstraram a tendência de as comunidades rurais migrarem para centros urbanos à procura de oportunidade de trabalho e melhores condições de vida. Tais mudanças têm exposto as crianças nos primeiros anos de vida aos efeitos da urbanização e da industrialização, salientando-se que muitos desses componentes podem ser comparados a um estilo de vida ocidental (NICOLAU et al., 2005).

Na América Latina, Mallol et al. (2000) publicaram os resultados acerca dos nove países que participaram da fase I do estudo ISAAC. Dezesete centros foram envolvidos, destes, cinco no Brasil, o que possibilitou a comparação da prevalência da asma entre os diferentes países. Os resultados obtidos de 52.549 questionários aplicados em jovens de treze a quatorze anos de idade revelaram a prevalência de sibilância nos últimos doze meses de 6,6 a 27%, sendo a maior observada em Salvador, na Bahia. Foi encontrada menor prevalência em centros com altos níveis de poluição atmosférica, em regiões com altos níveis de infestação parasitária, infecção bacteriana gastrointestinal e alto índice de infecção respiratória aguda na infância precoce.

Dessa forma, entre populações com influências genéticas, geográficas e climáticas similares, mas que apresentam estilos de vida distintos, o comportamento da asma varia (RING et al., 2001). Na Alemanha, logo após a reunificação, Von Mutius e cols. (1994)

identificaram que indivíduos com a mesma genética apresentavam prevalência de doenças atópicas significativamente diferentes. Esses achados e os vários estudos descrevendo situações similares têm sido explicados pelas melhorias nas condições de vida e de saúde ocorridas nos últimos anos nos países industrializados. Programas mais eficientes de saúde pública, maior cobertura vacinal, melhoria nos hábitos de higiene, mudanças no padrão da dieta, predomínio da vida urbana sobre a rural, acesso à água potável, melhoria das condições sanitárias, maior uso de antibióticos, diminuição do tamanho da família e redução na exposição a infecções nos primeiros anos de vida parecem estar relacionados a maior prevalência desse grupo de doenças. Ao que tudo indica, o impacto desses fatores é decisivo à maturação do sistema imune inato, com influência para o desenvolvimento de uma resposta imunológica predominantemente de linfócitos Th2 (ROMAGNINI, 2000).

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 PREVALÊNCIA DA ASMA E DE DOENÇAS ALÉRGICAS

O Internacional Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) foi um marco importante para os estudos epidemiológicos sobre prevalência de asma e doenças alérgicas em crianças e adolescentes. Constituindo-se em uma iniciativa de um grupo de pediatras e epidemiologistas alemães e neozelandeses, o ISAAC foi idealizado para avaliar a prevalência e a gravidade da asma e de doenças alérgicas em crianças em diferentes partes do mundo, utilizando método padronizado – questionário escrito (QE) autoaplicável e/ou videoquestionário. O projeto foi elaborado em 1990, por um comitê diretor envolvendo pesquisadores de diferentes nacionalidades para contar com a participação do maior número possível de centros. Realizado em três etapas distintas, consecutivas e com objetivos específicos, o QE autoaplicável do ISAAC foi o instrumento mais empregado, por ser de fácil compreensão, de baixo custo e independente em relação a aplicação por entrevistador treinado (ASCHER et al., 1995).

A população-alvo deveria ser constituída numa determinada área geográfica (centro do ISAAC) por escolares (ECs) de duas faixas etárias: treze e quatorze anos e seis e sete anos.

Na primeira fase do ISAAC, foram entrevistados 463.801 adolescentes (ADs) na faixa etária de treze a quatorze anos, oriundos de 155 centros de 56 países (Europa, Ásia, África, América do Norte, América do Sul e Oceania), bem como 257.800 escolares (seis e sete anos de idade) de 91 centros de 38 países das mesmas regiões exceto a África (ISAAC STEERING COMMITTEE, 1998a).

A análise dos resultados obtidos na fase I, referentes à asma, mostrou ter havido uma ampla variação, nas duas faixas etárias, quanto à prevalência de sibilos nos últimos doze

meses (asma ativa), variando de 4,1 a 32,1% para os escolares e de 2,1 a 32,2% para os adolescentes (MARLE et al., 2005; BACH, 2005). Os valores mais baixos foram documentados na República da Geórgia e Estônia, e os mais elevados, na Austrália (ISAAC STEERING COMMITTEE, 1998a). Em ambas as faixas etárias, o Brasil ficou entre os países com maiores prevalências (SOLÉ et al., 2001).

No que concerne à rinite, a variação na prevalência de sintomas relacionados também foi ampla (STRACHAN et al., 1997). A prevalência de sintomas nasais na ausência de resfriados no último ano variou de 1,5 a 41,8% entre escolares e de 3,2 a 66,6% entre os adolescentes. Já a prevalência de sintomas nasais associados a sintomas oculares (rinoconjuntivite alérgica) variou de 0,8 a 14,9% para os ECs e de 1,4 a 39,7% para os ADs (STRACHAN et al., 1997).

Os resultados sobre eczema atópico (EA) foram os que apresentaram maior amplitude de variação (até sessenta vezes), oscilando entre 0,3 e 20,5% (WILLIAM et al., 1999). Os valores mais altos (acima de 15%) foram observados em centros urbanos da África, da Austrália, do Norte e do Oeste da Europa, e os mais baixos (inferiores a 5%), na China, no Leste Europeu e na Ásia Central (WILLIAM et al., 1999).

Com base nesses dados, vários outros estudos foram realizados com o intuito de verificar a relação entre a prevalência da asma e das doenças alérgicas e possíveis fatores de risco. A imunização de rotina (ANDERSON et al., 2001), as notificações de tuberculose (VON MUTIUS et al., 2000; SHIRTCLIFFE et al., 2002) e o padrão alimentar (ELLWOOD et al., 2001) foram alguns dos fatores estudados. Weiland et al. (2004) avaliaram a possível relação entre latitude, umidade relativa do ar e variação anual da temperatura dos centros participantes do ISAAC fase I e a prevalência de asma e de doenças alérgicas. Verificaram relação negativa entre esses parâmetros e a prevalência de sintomas de asma. Por outro lado, a prevalência de sintomas de eczema relacionou-se positivamente com a latitude negativa e

negativamente com a temperatura média ambiental; ou seja, locais com menores variações de temperatura foram associados a maiores níveis de prevalência. Em conclusão, esses estudos apontam que o clima é um fator importante e capaz de interferir na prevalência de asma e de eczema atópico (WEILLAND et al., 2004).

Na América Latina, ao final da primeira fase do ISAAC, Mallol et al. (2000) documentaram relação significativa entre prevalência e gravidade da asma e latitude dos centros avaliados.

O ISAAC fase III foi projetado para repetir, o quanto possível, a metodologia aplicada em cada centro da fase I e examinar tendências temporais na prevalência de asma, rinite e eczema atópico e sua gravidade nos centros e países que participaram da fase I. A fase III foi uma parte crucial do processo, por meio da qual puderam ser avaliadas extensão, natureza e causas dos aumentos globais na prevalência dessas condições alérgicas. Além disso, foi possível determinar as tendências nas prevalências de asma, rinite e eczema atópico, observar se as tendências são uniformes no mundo e identificar fatores que podem ser relacionados a essas tendências, sendo sua metodologia descrita no Manual da fase III (ELLWOOD et al., 2004) e por Ellwood et al. (2005).

Em 2002/03 foi realizado no Brasil o projeto ISAAC III, pelo qual foram avaliados 61.210 adolescentes de treze e quatorze anos de idade por meio de QE autoaplicável em 22 cidades brasileiras. A prevalência de asma ativa e asma grave foi mais elevada nos centros das regiões Norte e Nordeste. Vitória da Conquista (BA) apresentou uma razão chance (RC) mais alta para asma ativa (RC = 3,27 [95 IC 2,81-3,8]; $p < 0,001$) e asma grave (RC = 3,51 [95 IC 2,65-4,66], $p < 0,001$). As menores taxas de prevalência foram observadas no Sul e no Sudeste (SOLÉ et al., 2006).

Com relação à rinite, a variação na prevalência de sintomas relacionados também foi ampla. A prevalência de sintomas nasais, na ausência de resfriados no último ano, variou de

19,5% (Manaus, AM) a 39,8% (Salvador, BA) entre os ECs de seis a sete anos e de 17,4 (Nova Iguaçu, RJ) a 47,4% (Belém, PA) entre ADs de treze a quatorze anos de idade. Já a prevalência de sintomas associados a sintomas oculares (rinoconjuntivite alérgica) variou de 10,3 (Aracaju, SE) a 17,4% (Salvador, BA) para ECs e de 8,4% (Nova Iguaçu, RJ) a 28,5% (Belém, PA) para ADs (SOLÉ et al., 2006).

Nos resultados sobre eczema atópico (EA), a prevalência variou de 7,3% (Feira de Santana, PE) a 13,3% (Nova Iguaçu, RJ). Sobre eczema flexural, a variação foi de 5,3% (Santo André, SP) a 13,0% (Natal, RN) nos ECs; entre os ADs, a prevalência para eczema foi de 6,3% (Curitiba, PR) a 11,8% (Belém, PA) e de eczema flexural, de 3,4% (Santo André, SP) a 7,9% (Aracaju, SE) (SOLÉ et al., 2006).

Na cidade de Passo Fundo, com latitude sul 28°03'25'' e a 687 metros de altitude, a prevalência de asma ativa em escolares de treze e quatorze anos de idade foi de 20,5%; asma grave, de 4,8%; asma diagnosticada, de 14,6%; para a rinite, foi de 29,5%; rinoconjuntivite, 16,6%; rinite grave, 2,1%; eczema, 8,6%; eczema flexural, 5,5%; e eczema grave, 4,6% (PORTO NETO et al., 2006).

2.1.1 Estudo ISAAC fase II

O comitê organizador do ISAAC desenvolveu um protocolo mais abrangente envolvendo crianças na faixa etária dos oito aos doze anos, utilizando medidas objetivas para avaliação da prevalência das doenças alérgicas, bem como avaliação do ambiente, do estilo de vida e do manejo clínico.

Os objetivos específicos do ISAAC fase II são os seguintes:

1- Descrever a variação da prevalência e gravidade dos sintomas clínicos, bem como marcadores “objetivos” de asma, rinite alérgica (RA) e eczema atópico (EA) em crianças que vivem em diferentes centros de estudo ao redor do mundo.

2- Avaliar a associação entre os determinantes potenciais e a ocorrência e gravidade de asma e de doenças alérgicas em crianças, em diferentes centros, tornando possível estabelecer comparações dentro e entre os centros de estudo ao redor do mundo.

3- Identificar as associações de genótipos conhecidas ou suspeitas por desempenhar papel de asma e alergias na criança com os fenótipos medidos e investigar a interação gene-gene assim como gene-ambiente em diferentes centros de estudo ao redor do mundo (WEILAND et al., 2004).

O questionário complementar (QC) do ISAAC II é escrito e pergunta sobre sintomas respiratórios adicionais, manejo clínico e tratamento da asma e sibilância, rinite e rinoconjuntivite e sobre eczema (dermatite) em flexura. A parte do QE sobre fatores de risco aborda condições de vida atuais e anteriores (primeiro ano de vida); coleta informações sobre peso no nascimento, idade gestacional, local do nascimento, situação socioeconômica da família, amamentação no peito, história familiar de doenças atópicas (alérgicas), infecções prévias, vacinação, número de pessoas que vivem na casa, a existência ou não de animais domésticos dentro ou fora da casa, exposição à fumaça de cigarros, tipo de combustível usado para cozinhar, tipo de aquecedor usado para aquecer a casa, se a casa é úmida, se há mofo nas paredes, tipos de janelas e de moradia, tipos de roupas de camas, área da residência, fatores nutricionais e atividade física (WEILAND et al., 2004).

O propósito do QC é padronizar questões sobre potenciais fatores de risco ou de confusão para asma e outras alergias em crianças, permitindo a comparação entre os diferentes centros participantes do estudo ISAAC.

A fase II do estudo ISAAC foi realizada em 36 centros de 22 países; 25 centros na Europa: Albânia, Estônia, França (seis centros), Alemanha (dois centros), Grécia (dois centros), Itália, Islândia, Holanda, Noruega, Portugal, Espanha (quatro centros), Suécia, Turquia e Inglaterra. Os demais onze centros estão localizados em oito países: Brasil, China (três centros), Equador, Geórgia, Ghana, Índia (dois centros), Oman e Nova Zelândia (WEILAND et al., 2004).

A participação desses centros foi muito variável e demorada, tendo em vista que em muitos deles a percentagem de resposta dos estudantes atingiu valores de no máximo 50% para a realização dos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHIs), dosagens de Imunoglobulinas IgE específica e total no sangue e teste de broncoprovocação, como foi descrito por Alvarez et al. (2001).

Um total de 54.349 crianças entre oito e doze anos de idade participou da fase dos questionários, aos quais pais ou responsáveis responderam de forma completa; 31.759 participaram dos testes cutâneos alérgicos e 8.951 realizaram dosagem de anticorpos IgE específica. A taxa de participação oscilou entre 36 e 100% para os questionários escrito e complementar, entre 24 e 99% para realização dos TCHIs e entre 12,5 e 76% para a medida de IgE.

A taxa de prevalência de sintomas relacionados à asma foi extremamente variável entre os centros. A prevalência de asma ativa (sibilos nos últimos doze meses) variou de 0,8% na província rural de Pichincha, Equador, a 25,6% em Uruguaiana, RS. Uma variação semelhante foi observada na prevalência de sintomas de asma grave. A prevalência de TCHI positivo foi menor na área rural de Kintampo, Ghana (1,7%), e maior em Hong-Kong, China (45,3%). Elevados níveis de anticorpos IgE específicos foram menos comuns em Tallin, Estônia (16,7%) e mais comuns em Almeria, Espanha (48,5%). A prevalência de asma atópica (definida por sibilos nos últimos doze meses mais TCHI positivo a um ou mais alérgenos

testados) e asma não atópica também oscilou amplamente entre os centros. Asma atópica foi menos prevalente em Pichincha, Equador (0,2%) e mais prevalente em Hawkes Bay, Nova Zelândia (13,4%). A prevalência de asma não atópica foi menor em Guangzhou, China (0,4%), e maior em Uruguaiana, Brasil (20,9%) (WEINMAYR et al., 2007).

A prevalência de rinoconjuntivite variou de 1,5% em Pinchicha, Equador a 24,5% em Almeria, Espanha, e a prevalência de rinite sem rinoconjuntivite variou de 2,7% em Pinchicha a 29,1% em Guangzhou, China (WEINMAYR et al. 2007).

Ainda, a prevalência de sensibilização a qualquer alérgeno testado variou amplamente entre os diversos centros, de 1,4% em Ghana a 45,2% em Hong Kong, China (WEINMAYR et al., 2008).

Em relação ao eczema, a prevalência de eczema atual (eczema em dobras nos últimos doze meses) variou de 1,4% em Beijing, China a 23,3% Reykjavik, Islândia (FLOHR et al., 2012).

2.2 FATORES DE RISCO PARA DOENÇAS ALÉRGICAS

2.2.1 Risco

Risco, geralmente, refere-se à probabilidade de algum evento adverso. As características associadas com maior risco de ficar doente são chamadas de fatores de risco. Algumas são herdadas, outras devem-se à exposição física ou ambiental (FLETCHER; FLETCHER, 2006).

Os fatores de risco são utilizados, primeira e principalmente, para prever a ocorrência de doença. As melhores informações disponíveis para prever o desenvolvimento

de uma doença em um indivíduo são as experiências prévias com um grande grupo de pessoas que apresentam um fator de risco semelhante (FLETCHER; FLETCHER, 2006).

A busca por fatores de risco, via de regra, é uma busca de doenças. Se um fator de risco também é uma causa de doença, sua remoção pode preveni-la, mesmo que não se conheça o mecanismo por meio do qual ela se desenvolve (FLETCHER; FLETCHER, 2006).

2.2.2 Genética

A história familiar positiva de atopia tem sido, em muitos casos, associada a risco aumentado de atopia nas crianças, sendo a mãe mais frequentemente envolvida. Litonjua et al. (1998) conduziram estudo transversal examinando 306 crianças em 217 famílias com história de asma ou alergias em pelo menos um dos progenitores. O diagnóstico médico de asma na mãe ou pai foi associado a risco de asma na criança, e a mãe foi mais relacionada (OR = 5,0) do que o pai (OR = 1,4) em crianças menores de cinco anos, mas o risco se tornava semelhante após essa idade. Mais recentemente, Liu et al. (2003) descreveram maior risco para atopia nas crianças com mães (e não pais) que apresentavam níveis séricos elevados de IgE.

A asma é uma doença genética complexa, com vários fenótipos e amplamente atribuída à interação do ambiente e de múltiplos genes (BLUMENTHAL et al., 2005). Apesar de ter natureza hereditária, a hereditariedade da doença não segue os padrões mendelianos clássicos.

Diversos estudos de família evidenciam um forte padrão de agregação familiar, mas a genética da doença é especialmente complicada por sua natureza poligênica e pela interação entre fatores ambientais (PINTO et al., 2008). A maioria dos genes associados à asma

participa da síntese da IgE, dos mecanismos envolvidos na inflamação alérgica e/ou na hiperreatividade de órgãos e células (BOYCE et al., 2009).

Nos últimos anos, vários estudos determinaram mais de uma dezena de regiões genômicas e mais de trinta genes associados à asma e à atopia (BUSCH, 2008). Os genes mais frequentemente envolvidos nessa associação são: 5q31-32, 6p21, 11q12-13, 16p11-12 e 20p13. Recentemente, um novo gene de suscetibilidade à asma (ORMDL3) foi identificado, considerado determinante crítico para asma infantil (BUSCH, 2008).

Resultados de estudos sobre associação dos polimorfismos C-509T e T869C do gene fator de crescimento transformador-B1 (TGF- β 1), localizado no cromossoma 19q13, são controversos, de modo que alguns estudos encontram associação positiva e outros, negativa. A proteína TGF-B1 é uma citocina multifuncional que está aumentada no fluido do lavado brônquico de asmáticos; ela é importante no crescimento, na transformação e no reparo de tecido, fibrose e modulação de resposta imuneinflamatória (FARIA et al., 2008).

O gene CD14 está localizado no cromossoma 5. O polimorfismo C-159T tem sido associado a alterações de CD14 e IgE em várias populações de diferentes etnias. O CD14 é um receptor multifuncional, sendo expresso na superfície de monócitos, macrófagos e neutrófilos ou solúvel no soro. É o principal receptor de lipopolissacarídeos (LPS) ou endotoxinas inaladas, potentes indutoras da inflamação pulmonar, e pode ativar o sistema imune e promover a diferenciação de Th1 e/ou supressão de Th2 (FARIA et al., 2008).

Alterações na expressão CD14 parecem ser importantes, sobretudo na asma alérgica, e essa expressão é regulada, ao menos parcialmente, pelo gene. O gene interleucina 4 (IL-4), localizado no cromossoma 5q31, também tem sido associado com atopia. A IL-4 é a principal citocina responsável pela mudança de expressão do linfócito B de imunoglobulina M (IgM) para IgE (MARSH et al., 1994).

A substituição do nucleotídeo (C-T) na posição -590 da região promotora do gene IL4 está presente em aproximadamente 27% dos caucasoides. O alelo IL4-590T foi associado com asma, rinite e atopia.

O gene receptor da interleucina 4 (IL-4R) está localizado no cromossoma 16p12.1-p11.2, uma região ligada ao aumento de resposta da IgE. Tem papel fundamental na inflamação alérgica por meio de sua função na sinalização de IL-4 e IL-13.

Vários polimorfismos de base única (SNP), identificados na região codificante desse gene, foram associados com asma e atopia. O gene desintegrina e metaloprotease 33 (ADAM33), localizado no cromossoma 20p12, foi o primeiro a ser associado à asma e à hiper-reatividade brônquica, identificado por clonagem posicional. Ele foi descrito associado a duas populações caucasoides no Reino Unido e nos Estados Unidos da América (EUA) (FARIA et al., 2008).

A expressão desse gene está relacionada à síntese de uma proteína (ADAM33) muito importante no remodelamento das vias aéreas, pois está presente em células do músculo pulmonar liso dos brônquios e fibroblastos.

No Brasil, em um estudo com 88 pacientes portadores de asma atópica persistente (27 leves, 23 moderados e 38 graves) e com 202 indivíduos saudáveis, Faria et al. (2008) encontraram uma associação entre os polimorfismos T869C (TG-B1), C-159T (CD14) e Va/Va (IL-4R) e asma grave. Nenhuma associação foi encontrada com os polimorfismos C-509T (TG-B1), C-590T (IL4) e S_2 (ADAM33) (FARIA et al., 2008). Esse é o primeiro estudo realizado no Brasil a verificar a associação entre os polimorfismos dos genes TG-B1, CD14, IL-4, IL-4R e ADAM33, o que demonstra que são necessárias mais investigações sobre genética da asma e de doenças atópicas em nosso meio e na América Latina como um todo.

2.3 FATORES PRÉ-NATAIS

2.3.1 Tipos de parto

A associação entre o tipo de parto e sua influência no desenvolvimento de atopias e doenças alérgicas, especialmente no que se refere ao parto cesáreo, tem mostrado resultados conflitantes. McKeever et al. (2002), na Inglaterra, e Bager et al. (2003), na Dinamarca, apontaram associação entre parto cesáreo e risco para asma, ao passo que apenas Xu et al. (2001), na Finlândia, demonstraram associação entre esse tipo de parto com asma, rinite ou eczema alérgicos. Nafstad et al. (2003), na Noruega, relataram risco entre o parto cesáreo complicado e a asma.

Recentemente, uma meta-análise mostrou um risco relativo 20% maior de desenvolvimento de asma em crianças nascidas de parto cesariano (OR = 1,20, IC95%:1,14-12,6) (THAVAGNANAM et al., 2008). Esse risco pode aumentar para 59% quando o parto cirúrgico for emergencial, não eletivo (OR = 1,59, IC95% 1,44-1,75), o que pode estar correlacionado com complicações e/ou infecções intrauterinas capazes de interferir mais diretamente na instalação da microbiota (TOLLÁNES et al., 2008).

Já no Brasil, Menezes et al. (2011), avaliando a associação entre parto cesariano e sibilos ativos e persistentes em crianças e adolescentes provenientes de duas coortes da cidade de Pelotas, RS, não encontraram evidências entre parto cesariano e subsequente risco de sibilos.

Em relação ao peso ao nascer, Chatkin e Menezes (2005) revisaram a literatura e encontraram relação de risco entre peso <2,500 g e asma, na maioria das publicações. Mães asmáticas, parto prematuro e baixo peso estão frequentemente associados à asma na criança,

mas podem ser consideradas variáveis de confusão quando analisadas conjuntamente, como observado por Debley et al. (2005).

2.3.2 Colonização bacteriana e risco de atopia

O período neonatal é crucial para colonização intestinal. O recém-nascido (RN) nasce estéril e é submetido à colonização dentro de poucos dias, abrindo um campo para diferentes tipos de bactérias. Idade gestacional, tipo de parto e alimentação afetam a flora intestinal do recém-nato. No útero, o feto encontra condições perfeitas para o seu desenvolvimento: dieta adequada, temperatura ideal, ambiente livre de patógenos e mecanismos de tolerância imunológica (Th2 dependente), os quais o impedem de ser rejeitado pelo organismo (BRUNO; BARRETO, 2010).

Indivíduos nascidos de parto vaginal, aparentemente, adquirem sua flora intestinal através da flora vaginal e fecal materna, mas o ambiente também contribui para essa aquisição. Dentro da maternidade, já foi constatado que existe entre recém-nascidos saudáveis a disseminação nosocomial. Para a colonização dos nascidos de parto cesariano, o ambiente é extremamente importante. Da mesma forma, se o recém-nascido é separado de sua mãe por longos períodos logo após nascimento, o ambiente torna-se uma importante fonte de colonização bacteriana (BÄCKHED et al., 2005).

A colonização do intestino é retardada nos recém-natos nascidos por parto cesáreo, e a colonização intestinal, conseqüentemente, é anormal por várias semanas.

Ao nascimento, antes mesmo de realizar sua primeira respiração, o recém-nascido já está sendo contaminado. Um distúrbio na sequência colonizadora, quer seja por fatores pré, intra ou pós-gestacionais, pode estar relacionado com risco potencial em longo prazo para a

saúde da criança. Isso ocorre porque algumas doenças infecciosas, inflamatórias (atópicas) e autoimunes têm sua gênese correlacionada com falhas no desenvolvimento ou na função do sistema imunológico. Tais falhas poderiam estar relacionadas a essa situação de disbiose, em que há um desequilíbrio do microbioma humano, seja pela diminuição das bactérias simbióticas, seja pelo aumento das patogênicas (ROUND; MAZMANINAN, 2009).

O “pacote” de mudanças ao estilo de vida ocidentalizado pode estar contribuindo para uma alteração no perfil da microbiota intestinal, com predomínio de enterobactérias sobre lactobacilos e bifidobactérias. Isso poderia ser uma das explicações para o incremento na prevalência das doenças alérgicas como a asma e a rinoconjuntivite atualmente (DOUWES; PEARCE, 2002).

2.3.3 Exposição à fumaça de cigarro

Os efeitos do tabagismo dos pais sobre o sistema respiratório da criança são conhecidos há mais de três décadas, e o tabagismo da mãe durante a gestação, ou mesmo após o parto, tem se mostrado fator de risco para sibilância e asma em vários estudos (MARTINEZ et al., 1992; STRACHAN, 1998; CARLSEN, 2005).

Estima-se que aproximadamente 1,3 bilhões de pessoas fumem no mundo e que 84% estejam em países com economia em desenvolvimento (BROWER, 2006). Além disso, a previsão é que o número de fumantes continue aumentando, sobretudo na população jovem do sexo feminino, que coincide com o período de maior probabilidade da maternidade (TSAI, 2010).

A exposição passiva à fumaça de tabaco está associada com doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e infecções do trato respiratório, entre outros problemas de saúde

(NATIONAL INSTITUTES OF HEALTH, 2007). Mais grave ainda é a exposição das crianças com asma já estabelecida.

Mesmo a exposição a fumantes ditos leves (≤ 10 cigarros por dia) pode causar sintomas noturnos em crianças asmáticas (MORKJAROENPONG et al., 2002). Filhos de mãe fumante têm uma incidência maior de crises de sibilos, especialmente nos primeiros seis anos de vida (MARTINZ, 1995; STRACHAN; COOK, 1998).

Há evidências de que a exposição intraútero à fumaça de cigarro, além dos malefícios ao desenvolvimento somático do feto, acarreta um aumento na prevalência de sintomas relacionados à asma, como tosse e sibilância, não só nos primeiros anos de vida, mas também nos escolares e adolescentes (KARMAUS et al., 2008).

Vários são os mecanismos encobertos por essas evidências, desde alterações na metilação do DNA (BRETON et al., 2009), passando pela diferenciação de lipofibroblastos em miofibroblastos, que é o padrão celular clássico de doenças pulmonares crônicas (REHAN et al., 2009).

Esses mecanismos epigenéticos podem comprometer a função pulmonar de crianças expostas à fumaça de tabaco intraútero, com decréscimo de -1% do fluxo expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e -6% no fluxo expiratório máximo a 25% da capacidade vital (MOSHAMMER et al., 2006).

O resultado clínico de todas essas alterações anátomo-funcionais que acontecem nas vias respiratórias desses recém-nascidos traduz-se no aumento de episódios de sibilância nos primeiros três anos de vida, independentemente da história materna de asma ou atopia (STEIN, 1999). Em amostras de sangue de recém-nascidos cujas mães foram tabagistas durante a gravidez, os níveis de citocinas Th2 eram mais elevados quando comparados com as de RNs cujas mães não fumaram durante a gestação (NOAKES et al., 2003). Além disso, a exposição à fumaça de cigarro aumenta os níveis de IgE específica e total e contagem de

eosinófilos nas vias aéreas, TCHIs positivos e episódios de sibilos/asma na vida posterior (PALI-SCHÖLL et al., 2009). O risco de indução de IgE específica contra inalantes ou alérgenos alimentares mostrou-se especialmente aumentado quando a criança nascia de pais não atópicos, mas estava exposta à fumaça de tabaco durante os primeiros dois meses de vida (LANERO et al., 2008).

2.3.4 Dieta materna

A nutrição materna é extremamente importante para a maioria dos aspectos do desenvolvimento fetal, incluindo o sistema imunológico. Complexas mudanças na dieta devido à progressiva industrialização têm sido relacionadas ao aumento das doenças alérgicas. Todavia, os resultados desses estudos que relacionam a dieta materna com sensibilização pós-natal e/ou desenvolvimento de alergias respiratórias e cutâneas ainda são bastante controversos. Embora seja confirmada a passagem transplacentária de antígenos alimentares da dieta materna, é consenso atual que, exceto para crianças de alto risco (pais ou irmãos com alergia), não existe benefício adicional algum em dietas especiais (restritiva ou de suporte adicional) durante a gravidez (PALI-SCHÖLL et al., 2009).

Muitos nutrientes têm sido reconhecidos como portadores de propriedades imunomoduladoras. Destes, os ácidos graxos poli-insaturados (PUFAs) estão dentre os mais extensivamente estudados. O declínio da ingestão de PUFAs ômega-3 e o aumento do consumo de ácidos poli-insaturados do tipo ômega-6 têm sido implicados no aumento de doenças alérgicas (BLACK; SHARPE, 1997). Essa situação poderia estar relacionada com maior síntese de ácido aracdônico na membrana de células inflamatórias e, por ação da cicloxigenase (COX2), maior produção de prostaglandinas E2 (PGE2). *In vitro*, a PGE2

suprime a diferenciação linfocitária para o perfil Th1, favorecendo a linhagem Th2. Nesse sentido, o incremento na dieta, durante a gestação, de PUFA's do tipo ômega-3 estaria associado com menor risco de doença atópica na criança, sobretudo para o eczema e a sibilância na idade de seis anos (DEVEREUX, 2010).

Em relação ao consumo de antioxidantes, vitaminas A, C, D, E; selênio e zinco na dieta materna durante a gravidez, Nurmatov, Devereux e Sheikh (2011) fizeram uma revisão sistemática e meta-análise que revelou menores níveis séricos de vitamina A em crianças com asma (OR = 0,25; 95% IC, 0,10-0,40). Também demonstraram que uma dieta rica em vitaminas D e E, durante a gestação, tinha um efeito protetor para o desenvolvimento de sibilos como desfecho (OR = 0,56, 95%IC, 0,42-0,73; e OR = 0,68, 95%IC, 0,52-0,88), respectivamente. A aderência à dieta do Mediterrâneo foi fator protetor para sibilos persistentes (OR = 0,22; 95% IC 0,08-0,56) e para atopia (OR = 0,55; 95% IC, 0,31-0,97). Esses resultados não foram favoráveis para os outros desfechos alérgicos para essas vitaminas e nutrientes e para qualquer desfecho em relação a vitamina C e selênio.

A conclusão dos autores é que as evidências epidemiológicas disponíveis são fracas, mas ainda assim favoráveis quanto às vitaminas A, D, E, a zinco, frutas e vegetais, bem como a uma dieta do Mediterrâneo para a prevenção da asma. Também sugerem os autores que estudos experimentais dessas exposições são desejáveis (NURMATOV et al., 2011).

2.4 FATORES PÓS-NATAIS

2.4.1 Aleitamento materno

Há décadas estuda-se sobre os prováveis benefícios do aleitamento materno no desenvolvimento de doenças atópicas. Alguns estudos indicam um efeito protetor mais consistente para dermatite atópica durante a infância, mas quanto a evidências para asma e outras doenças atópicas (rinite alérgica e alergia alimentar) o assunto permanece controverso. Um dos motivos consiste em razões éticas e técnicas, pois não é possível realizar o desenho ideal dos estudos (tipo randomizado, duplo cego controlado por placebo). Assim sendo, seus resultados são inconclusivos e pouco confiáveis (KRAMER, 2011).

Em 2001, uma meta-análise de dezoito estudos prospectivos, que comparou a incidência de dermatite atópica em lactentes alimentados com leite materno *versus* os que eram alimentados com leite de vaca (fórmula), revelou um efeito protetor para os lactentes alimentados exclusivamente com leite materno por três meses (OR = 0,68; IC 95% 0,52-0,88) e um forte efeito protetor para aqueles lactentes que tinham uma história familiar de alergia (OR = 0,58; IC 95% 0,4-0,92). Nenhum efeito protetor foi observado nos lactentes que não tinham riscos de desenvolver doenças alérgicas (OR = 1,43; IC 95%: 0,72-2,86) (GDALEVICH et al., 2001). Por outro lado, Wrigth et al. (2001), estudando uma coorte de 1.246 crianças, em Tucson, Arizona, que foram seguidas do nascimento até os treze anos de idade, encontraram uma associação entre aleitamento materno e asma aos treze anos de vida. Os lactentes cujas mães eram asmáticas apresentavam maior risco de desenvolver asma nessa idade, se tivessem sido amamentados por ≥ 4 meses (OR = 8,7; IC 95% 3,4-22,2).

Em 2004, Muraro et al. (2004), em revisão crítica da literatura, mostraram que o aleitamento materno exclusivo por no mínimo quatro meses estaria associado a uma menor

prevalência de alergia a proteína do leite de vaca até os dezoito meses. Tal colocação é atualmente aceita pela Academia Americana de Pediatria (GREER et al., 2008) e não pode ser extrapolada para outras alergias alimentares.

2.4.2 Dieta

Os hábitos alimentares das sociedades ocidentais também foram modificados nas últimas décadas e podem estar contribuindo para a maior prevalência de atopia e asma. Todavia, as evidências ainda são conflitantes (MCKEEVER, 2004; DEVEREUX, 2005).

A menor ingestão de antioxidantes, especialmente frutas e vegetais, o aumento na dieta de ácidos graxos poli-insaturados dos óleos vegetais e margarinas e a redução da ingestão de ácidos graxos de cadeia longa presente nos peixes (dieta do Mediterrâneo) têm sido associados a menor risco de sibilos e asma, mas não a sensibilização alérgica (GILLILAND et al., 2003; NAGEL et al., 2010).

2.4.3 Estrutura familiar

A teoria conhecida como “hipótese da higiene” foi inicialmente proposta por Strachan, em 1989, para explicar o aumento na prevalência da “febre do feno” (rinite alérgica polínica) e de outras doenças alérgicas em países industrializados. Em um estudo epidemiológico na Inglaterra, o autor observou uma associação inversa entre “febre do feno” e o número de irmãos. Esse fator foi mais forte em relação ao número de irmãos mais velhos. Sua teoria relacionou o aumento das doenças alérgicas à melhoria nas condições higiênicas das casas

modernas e ao menor tamanho das famílias, com menor oportunidade para aquisição de infecções (STRACHAN, 1989).

Em um primeiro momento, essa hipótese foi recebida com ceticismo, pois as infecções virais eram consideradas agravantes e desencadeantes da asma. Contudo, a partir da década de 1990, a “hipótese da higiene” recebeu inúmeras publicações a seu favor.

A associação entre atopia e estrutura familiar tem sido identificada em vários estudos, embora ordem de nascimento, número de irmãos e gênero sejam menos consistentes para doença atópica individual.

Uma associação inversa entre atopia e tamanho da família foi encontrada em estudos usando “febre do feno” (rinite alérgica polínica), TCHIs positivos e níveis de IgE específica como marcadores (VON MUTIUS et al., 1994; STRACHAN, 1997; JARVIS et al., 1997). Em relação à asma, Haby et al. (2001) relataram um efeito protetor quando havia três ou mais irmãos em crianças com idade de três a cinco anos.

Bodner et al. (1998) observaram um efeito protetor somente para rinite polínica e eczema nos irmãos mais velhos, ao passo que o risco de asma foi reduzido pela presença de irmãos mais novos. Em famílias numerosas, foi encontrado um forte efeito protetor somente no irmão mais velho, e nos irmãos, quando comparados às irmãs (STRACHAN, 2000). Além desses, outros estudos têm demonstrado um efeito protetor em relação ao tamanho das famílias, à presença de elevado número de irmãos, ordem de nascimento dos filhos para “febre do feno” e eczema, mas com uma proteção não significativa contra asma (MATRICARDI et al., 1998; KARMAUS; BOTEZAN, 2002; BERNSEN et al., 2003).

Embora estudos epidemiológicos revelem que esses fatores estejam relacionados à incidência das doenças atópicas, seus autores não explicam como isso ocorre. Uma explicação totalmente diferente da “hipótese da higiene” tem sido sugerida focando mudanças que ocorrem na mãe em vez de no ambiente de seus descendentes.

Karmaus et al. (2001) sugerem que o efeito “irmão” origina-se *in utero* e que a associação negativa das infecções e manifestações atópicas não é causal, mas mais provavelmente uma hipótese. Em um estudo com 981 recém-nascidos, realizado em Isle of Wright, Inglaterra, esses autores observaram que os níveis de IgE no sangue do cordão umbilical diminuía com o aumento na ordem de nascimentos.

Estudo posterior também demonstrou uma diminuição da IgE materna com o maior número de gestações, sugerindo que a diminuição da IgE no sangue do cordão umbilical seria um efeito indireto da redução da IgE materna. Isso poderia explicar por que os irmãos mais novos têm menos atopia (KARMAUS et al., 2004). Devereux e Barker (2002), comparando a proliferação de células Th de amostras de sangue do cordão umbilical de uma coorte de 2.000 recém-nascidos de acordo com a ordem de nascimento, mãe fumante e dieta materna, observaram que a magnitude da resposta de células Th a alérgenos diminuiu com a ordem de nascimento e uma dieta rica em vitamina E, mas aumentou com a história familiar de atopia e o tabagismo materno durante a gravidez. Os autores concluíram que a ordem de nascimento, a dieta e o tabagismo materno são fatores de risco no ambiente materno para subsequente atopia.

Conforme o estudo “European Community Respiratory Health Survey”, compartilhar quarto quando criança, fato muito comum em famílias numerosas, tem um efeito protetor sobre o subsequente risco de doença atópica (SVANES et al., 1999). Conforme Strachan (2000), isso vem ao encontro da “hipótese da higiene”, pois oportuniza uma maior exposição a micróbios ou infecções.

2.4.4 Creche

Creche ou maternal são significantes fontes de exposição para as doenças infecciosas na infância, e vários estudos têm avaliado o papel que esses ambientes podem representar no desenvolvimento das doenças atópicas. Atualmente, há evidências que indicam que a entrada precoce na creche pode ter efeito benéfico sobre risco de alergia e asma na fase posterior da infância. Por exemplo, Krämer et al. (1999) demonstraram que frequentar creche em idade precoce estava associado a uma diminuição na prevalência de atopia em idade escolar. Por outro lado, Ball et al. (2000) observaram que frequentar creche nos primeiros meses de vida estava associado à tendência aumentada de sibilos induzidos por vírus em curto prazo, mas com risco reduzido de asma entre os seis e os treze anos.

Por sua vez, Celedon et al. (2003) encontraram uma associação inversa entre frequentar creche no primeiro ano de vida e eczema. Em crianças sem história materna de atopia, frequentar creche estava inversamente associado com asma e sibilos recorrentes aos seis anos de idade. Também, frequentar creche está associado com uma maior incidência de sibilos transitórios, mas com uma baixa incidência de sibilos persistentes (RAMSEY; CELEDÓN, 2004).

2.4.5 Crescer e viver em zona rural (fazendas) e estilo de vida antroposófico

De acordo com vários estudos, viver em fazendas tem se mostrado como um fator de proteção em relação a asma, rinite e outras atopias (BRAUN-FAHRLANDER et al., 1999; VON EHRENSTEIN et al., 2000; RIEDLER, 2000).

Alguns fatores têm sido associados com essa menor prevalência, tais como contato com animais de fazenda quando criança, exposição a estábulos com idade inferior a um ano e consumo de leite de vaca *in natura*. Contudo, a exposição específica não tem sido completamente caracterizada. Ainda não está totalmente elucidado se o mecanismo ocorre pela exposição de partículas aerossolizadas de esterco de animais de estábulo ou pelo aumento à exposição de organismos gram-negativos e seus produtos nos alimentos (STRACHAN et al., 2005).

Mais recentemente, o interesse tem focado, de modo mais específico, as endotoxinas bacterianas como possível fator protetor (VON MUTIUS; RANDON, 2008).

Tem sido sugerido que o aumento da exposição a toxinas, um componente da parede celular de bactérias gram-negativas, em fazendas ou em casas com animais, poderia modificar a resposta imune, reduzindo a prevalência de doenças atópicas.

Von Mutius et al. (2008) constataram que a concentração de endotoxinas era significativamente maior na poeira do chão de cozinhas e nos colchões de famílias que viviam na zona rural, quando comparadas àquelas que viviam na zona urbana. Gehring et al. (2002), em estudo realizado com crianças alemãs na faixa etária entre cinco e dez anos de idade, encontraram uma associação inversa entre a exposição às endotoxinas e sensibilização a um ou mais alérgeno.

Já nos Estados Unidos, Gereda et al. (2000) demonstraram que os níveis de endotoxinas eram significativamente mais baixos em casa de lactentes com TCHI positivo. Além disso, relataram que os níveis de endotoxina correlacionam-se com maior proporção de interferon-gama. Por outro lado, Rizzo et al. (1997), em estudo realizado em São Paulo, demonstraram que altos níveis de endotoxinas na poeira domiciliar estariam associados com maior gravidade de asma.

Recentemente, Braun-Fahrlander et al. (2002) evidenciaram uma associação inversa entre níveis de endotoxinas encontradas em colchões de crianças e a ocorrência de atopia, “febre do feno” e asma atópica. Os autores sugerem que um possível mecanismo imunológico esteja associado com tal exposição. Além disso, identificaram uma relação inversa entre níveis de endotoxinas e LPS, estimulando produção de citocinas associadas com o sistema imune inato: fator de necrose tumoral alfa, interferon-gama, interleucina-10 e interleucina-12 pelas células mononucleares do sangue periférico.

Estilo de vida antroposófico também foi relacionado a menores taxas de prevalências de doenças alérgicas, que podem estar associadas a menor exposição a antibióticos, vacinas e a uma dieta rica em lactobacilos vivos com ação sobre a microflora intestinal, conforme descrito por Alm et al. (1999, 2002). Um estudo mais recente, “PARSIFAL”, que avaliou 14.894 crianças na faixa etária de cinco a treze anos, provenientes de famílias de agricultores ou que frequentavam escolas de estilo antroposófico (escolas de Steneir), da Áustria, Alemanha, Holanda, Suécia e Suíça, constatou que viver em uma fazenda teria um efeito protetor para rinoconjuntivite, eczema e sibilos atópicos (IC 95% 0,38-0,65). Também a sensibilização e os sintomas alérgicos foram menores entre as crianças das escolas de Steiner (IC 95% 0,56-0,86 para rinoconjuntivite e de 0,58-0,92 para sensibilização atópica) (ALFVÉN et al., 2006).

As diferenças no tipo de flora intestinal entre atópicos e não atópicos também foram investigadas por Sepp et al. (1997) e Björkstén et al. (1999), que compararam crianças na Estônia e na Suécia. Nas crianças estonianas e não atópicas houve predomínio de flora composta por lactobacilos, quando comparadas às crianças atópicas e suecas, que mostraram um predomínio de clostrídios e coliformes nas fezes.

Bennet et al. (1991) compararam neonatos da Etiópia e da Suíça e observaram que a diferença da flora intestinal encontrada durante o nascimento era perdida em duas semanas,

exceto para uma persistência de lactobacilos em neonatos da Etiópia. Strachan et al. (2005) sugerem que o efeito de viver em zona rural (fazendas) pode ser a programação precoce da microflora intestinal.

Tem sido sugerido que o uso de probióticos, compostos geralmente de bacilos do ácido láctico, tais como *lactobacillus* ou *bifidobacterium*, poderia auxiliar ou manter a flora intestinal normal e preservar a integridade da mucosa intestinal, o que, por sua vez, poderia contribuir para o menor risco de atopia e outras condições imuneassociadas, incluindo resposta para infecções. Os probióticos podem ser protetores para o eczema atópico mais do que em outras formas de doenças atópicas (OGDEN; BIELORY, 2005).

2.4.6 Infecções e imunizações e risco ou proteção de atopia

A relação entre vacinação e diversas doenças infectocontagiosas pediátricas com o desenvolvimento de doenças alérgicas permanece em debate. Shaheen et al. (1996) investigaram a relação da infecção pelo sarampo com o desenvolvimento posterior de atopia em um grupo de adultos na Guiné Bissau. O risco para atopia foi duas vezes maior no grupo de adultos que não haviam apresentado sarampo na infância ou que haviam recebido vacina, concluindo-se que a infecção pelo sarampo poderia prevenir o desenvolvimento de atopia. Diferentemente, Paunio et al. (2000) descreveram maior percentual de atopia entre os casos que apresentaram infecção pelo sarampo.

Estudos populacionais têm mostrado que a vacinação contra sarampo, rubéola, caxumba e, especialmente, coqueluche pode estar relacionada ao desenvolvimento de alergias (KEMP et al., 1997). Em contrapartida, estudos como os de Henderson et al. (1999) e Nilsson, Kjellman e Bjorksten (1998) têm confirmado sua falta de associação com asma e atopia.

Para a vacina BCG e a infecção por micobactérias, os estudos epidemiológicos revelam uma relação inversa com asma e alergias. Shirakawa et al. (1997), estudando 867 crianças japonesas que realizaram teste tuberculínico (PPD) antes da aplicação da vacina BCG, observaram uma relação inversa entre positividade ao PPD e a presença de IgE específica, evidenciando que uma infecção prévia com tuberculose ou micobactérias ambientais poderia proteger o desenvolvimento de alergia.

Von Mutius et al. (2000) analisaram as taxas de notificação de tuberculose obtidas pela Organização Mundial da Saúde (OMS), comparando-as com as prevalências de asma, rinoconjuntivite e eczema pelo estudo ISAAC. Foram estudados 85 centros em 23 países da Europa, dos Estados Unidos, do Canadá, da Austrália e da Nova Zelândia, e os achados mostraram que a notificação de tuberculose foi inversamente relacionada com a prevalência de asma e rinite, mas não de eczema.

No Brasil, estudo caso-controle conduzido por Queiroz et al. (2004) mostrou que crianças asmáticas apresentavam diâmetros de escara do BCG menores do que 5 mm quando comparadas com crianças não asmáticas.

Recentemente, Flohr et al. (2010) publicaram dados do ISAAC fase II sobre tuberculose, vacina BCG no primeiro ano de vida e doenças alérgicas. Participaram vinte centros, com um total de 23.901 crianças na faixa etária de oito a doze anos. Além do QE, as crianças foram avaliadas para presença ou não de eczema flexural e realizaram testes cutâneos alérgicos. Um por cento (245) relatou de ter tido tuberculose e 66,3% (15.857) disseram ter recebido vacina BCG no primeiro ano de vida. Asma, febre do feno (rinite polínica) e eczema flexural nos últimos doze meses, bem como eczema flexural no exame físico da pele, todos foram associados a história de tuberculose ($OR_{ajustado}$ asma nos últimos doze meses = 2,27, IC 95% 1,52-3,41), rinite polínica (febre do feno) ($OR_{ajustado}$ = 2,23, IC 95% 1,22-4,09), eczema flexural nos últimos doze meses ($OR_{ajustado}$ = 3,21, IC 95% 2,01-5,12), eczema flexura no

exame físico da pele ($OR_{ajustado} = 4,04$; IC95% 1,71-9,56). Não houve associação significativa entre passado de tuberculose e TCHI positivo ($OR_{ajustado} = 1,32$, IC 95% = 0,87-2,02). Vacina BCG no primeiro ano de vida não estava associada a desfecho algum de alergia.

Os autores observaram uma associação uniforme positiva entre tuberculose e todos os desfechos de doenças alérgicas, incluindo eczema, constatado no exame físico da pele. No entanto, salientam que, por ser um estudo transversal, não está claro se essa associação positiva não poderia ser atribuída a uma relação causal, e concluem que estudos longitudinais são requeridos.

Em 1997, Matricardi et al. (1997) publicaram seus resultados, demonstrando a associação inversa entre atopia e presença de anticorpos contra hepatite A (HVA) em um grupo de militares italianos. Posteriormente, os mesmos autores demonstraram que a atopia estava inversamente relacionada a outras infecções de transmissão orofecal (*Toxoplasma gondii* e *Helicobacter pylori*), sugerindo, também, a importância da flora do trato gastrointestinal na modulação do sistema imune (MATRICARDI et al., 2000).

Uma importante questão é se o HAV atua em um nível molecular, ou é meramente um marcador para uma má higiene orofecal e outros organismos gastrointestinais. McIntire et al. (2003) demonstraram que a infecção pelo HAV pode ter um efeito protetor específico para atopia em indivíduos que carregam uma variante particular do gene que codifica TIM-1 (também conhecido como HAVcr-1), receptor de superfície celular usado pelo HAV para infectar células humanas.

Pelosi et al. (2005), em estudo realizado na Sardenha, observaram que crianças hospitalizadas por salmonelose não tifoide tinham uma menor probabilidade de desenvolver “febre do feno” e asma, quando comparadas com crianças hospitalizadas por enterite não bacteriana. Os autores especularam que a infecção clínica ou subclínica pela salmonela pode ter efeito protetor para doença atópica.

O papel das infecções virais do trato respiratório como protetor ou risco para doenças atópicas também não está muito claro; infecções respiratórias virais podem exacerbar crises de asma em indivíduos com asma pré-existente (JOHNSTON et al., 1995), e infecções do trato respiratório inferior podem ser um fator de risco para asma (STEIN et al., 1999). Por outro lado, infecções do trato respiratório superior podem proteger contra asma e atopia (ILLI et al., 2001).

Infecções respiratórias no começo da infância estão associadas com sibilância precoce, mas não está claro se a infecção *per se* tem papel no desenvolvimento da asma persistente (FRIENDLAND et al., 2005). Repetidas infecções do trato respiratório inferior podem afetar lactentes de risco para terem asma, com uma história familiar de asma ou atopia (ODDY et al., 2002; ILLI et al., 2006). Infecções graves com determinados vírus, tais como vírus sincicial respiratório (SIGURS et al., 2005) e rinovírus (JACKSON; LEMANSKE, 2010), podem ter um papel importante nos sibiladores persistentes.

2.4.7 Parasitose, asma e atopia

Em países em desenvolvimento com uma alta carga de infecções parasitárias, a prevalência de doenças atópicas é menor do que em países industrializados. As parasitoses são, provavelmente, as mais prevalentes e persistentes de todas as infecções em crianças na maioria das regiões dos trópicos (COOPER et al., 2003). Estima-se que 1,4 bilhão de pessoas em todo o mundo estão infectadas por *Ascaris lumbricoides*, 1,2 bilhão, por *Ancylostoma duodenale* e *Necator americanus* e 1 bilhão por *Trichiura trichiura* (CROMPTON, 2001).

Em estudo realizado na Gâmbia, Nyan et al. (2001) determinaram a prevalência de atopia e infecção por helmintos e a relação com história de sibilância em 693 adultos de

comunidades urbanas e rurais daquela região, utilizando questionários, testes cutâneos, exame parasitológico de fezes (EPF) e dosagem de IgE total. A prevalência de atopia na zona urbana foi de 35,3% e, na zona rural, de 22,5%. Não se observou uma associação estatisticamente significativa entre sibilância e atopia. Com relação aos EPFs, para os quais foi coletada apenas uma amostra de fezes em 448/663 (63% do total da população), 17% da população urbana mostraram positividade para o *Ascaris lumbricoides*, sendo o mais prevalente, e na população rural 8,2% das amostras foram positivas principalmente para *Ancilostomídeos*. Nesse estudo, houve uma associação inversa entre atopia e infecções por helmintos: 7% dos sujeitos atópicos apresentavam infecção por helmintos, comparados a 13% dos sujeitos não atópicos.

Van de Biggellar et al. (2000) estudaram a influência da infecção helmíntica crônica na prevalência de atopia em 520 crianças em idade escolar infectadas com *Schistosoma haematobium*. Em 132 crianças foi realizada dosagem de IgE específica para antígenos inaláveis, e em uma subamostra selecionada na base dos resultados dos testes cutâneos foi realizada a dosagem de citocinas. Em um grupo randomizado de 66 crianças, foi coletada uma amostra de fezes para realização do EPF para detecção de ovos de helmintos; 74% das amostras foram positivas para *Ascaris lumbricoides*, *Trichiura trichiura* ou ambos. A concentração de interleucina 10 (IL-10) era significativamente alta entre crianças infectadas, havendo uma associação negativa com resultados dos TCHIs para antígenos inaláveis.

No Brasil, Medeiros et al. (2003) demonstraram que indivíduos asmáticos, vivendo em área rural, infectados com *S. mansoni*, têm um curso de asma menos severa que os indivíduos asmáticos sem *Schistosoma*, habitantes de zona urbana e rural. Em um estudo recentemente publicado, com dados levantados na mesma população do seu estudo anterior, os autores demonstraram que a infecção por *S. mansoni* poderia modular a reação de hipersensibilidade

nos testes cutâneos para antígenos inaláveis nos indivíduos altamente expostos à infecção (MEDEIROS et al., 2004).

Cooper e cols. (2003), em estudo realizado no Equador, observaram que as infecções parasitárias protegem em relação à sensibilização alérgica e à asma induzida pelo exercício, mas não em relação a outros sintomas de sibilos, rinite ou eczema. A intensidade da infecção por *Ascaris* ou *Trichiura* estava associada a uma redução da prevalência de alergia aos TCHIs, mas não à redução dos sintomas nas crianças alérgicas daquele país.

As infecções por helmintos estão associadas ao desenvolvimento de resposta imune caracterizada por uma produção de citocina do tipo Th2, resultando em produção de níveis elevados de IgE e eosinofilia, semelhante ao encontrado na asma e em outras doenças atópicas (YAZDANBAKHSI et al., 2002).

A segunda constatação é que o hospedeiro também apresenta uma forte e não específica resposta Th2/IL-4 dependente da síntese de IgE policlonal como mecanismo de escape do sistema imune, resultando na elevação dos níveis séricos de IgE total em indivíduos infectados com helmintos. Essa síntese de IgE policlonal pode ser um mecanismo de defesa dos helmintos contra os efeitos da IgE antiparasitária. O estímulo policlonal poderia suprimir a resposta alérgica pela redução de anticorpos IgE específicos, acarretando uma inversa relação entre os níveis de IgE total e específica (PEREIRA, 2006).

Alternativamente, essa mesma IgE policlonal poderia ocupar os receptores de alta afinidade de mastócitos e basófilos, impedindo, assim, a fixação de IgE específica contra aeroalérgenos e, conseqüentemente, a desgranulação celular durante a resposta alérgica. Essa atividade supressora pode ser a razão da diminuição da prevalência das doenças alérgicas em algumas populações dos trópicos (PEREIRA, 2006).

Uma possibilidade adicional no mecanismo de ação dos parasitas, entre eles os *Ascaris*, é compartilhar antígenos capazes de induzir resposta de anticorpos IgE com relação a

elementos aos quais as pessoas estão expostas por via inalatória, como ácaros e barata (PEREIRA, 2006).

Um exemplo de antígeno compartilhado seria a tropomiosina, um pan-alérgeno altamente conservado nos vertebrados. A tropomiosina foi identificada como um importante alérgeno de barata. Tropomiosina de barata apresenta alto grau de identidade de sequência de aminoácidos com tropomiosina de ácaros, camarão e outros crustáceos e moluscos, que previamente foram identificados como alérgenos principais. Recentemente, foi demonstrado que a tropomiosina de *Ascaris lumbricoides* é uma proteína que se liga à IgE, apresentando alto grau de similaridade de sequência com outras tropomiosinas (ARRUDA et al., 2001).

Dessa forma, a exposição à tropomiosina e às infecções por ascárides no início da vida poderia facilitar o desenvolvimento subsequente de respostas IgE cruzadas após exposição a ácaros ou barata, o que poderia levar à inflamação de vias aéreas e à asma. Portanto, a infecção por ascárides poderia ter um efeito adjuvante no desenvolvimento de asma, no subgrupo de crianças infectadas por ascárides, sensíveis à resposta à tropomiosina.

2.4.8 Antibióticos e asma

O uso de antibióticos no primeiro ano de vida tem sido associado com o desenvolvimento de asma ou de sibilância transitória em vários estudos (KORZYRSKY, 2007; KUMMELING, 2007; ALM, 2008). Um mecanismo sugerido para essa associação seria o estímulo imunológico por meio das mudanças na flora intestinal. Todavia, Kummeling e cols. (2007) não encontraram essa associação com eczema ou atopia, apesar do aumento nas taxas de sibilos, o que poderia arguir contra esse mecanismo. Lactentes nascidos de mãe com alergia ou asma têm um defeito da maturação da síntese de citocina do tipo Th1 no primeiro

ano de vida, o qual poderia ter um papel relevante no desenvolvimento de infecções virais severas e persistentes (MARTINEZ; HOLT, 1999). O uso de antibióticos nos primeiros meses da criança poderia, também, ser um marcador para um maior número de infecções, provavelmente virais, no início da vida (SUBBARAO et al., 2009).

2.4.9 Uso de paracetamol e risco de asma

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado uma associação entre o uso de paracetamol e o risco para asma, rinoconjuntivite e/ou eczema em crianças e adolescentes (BEASLEY, 2008; BEASLEY, 2011; MCBRIDE, 2011). Alguns estudos têm relatado o uso de paracetamol durante a gravidez e o risco posterior de asma e doenças alérgicas em crianças (SHAHEEN, 2002; REBORDOSA, 2008; PERZANOWSKI, 2010). Também tem sido relatado risco de asma com uso de paracetamol em adultos (SHAHEEN et al., 2000; SHAHEEN et al., 2008; ETMINAN, 2009).

A possibilidade de que o paracetamol venha a contribuir para o desenvolvimento de asma é apoiada por tendências temporais paralelas no dramático aumento do uso da medicação. Isso ficou evidenciado após relatos da associação entre a síndrome de Reye e o uso de aspirina e devido ao aumento da prevalência de asma posteriormente às décadas de 1970 e 1990 (MCBRIDE, 2011).

Existe, igualmente, uma explicação biológica plausível para tal fato. O paracetamol, assim como um de seus metabólitos, N-acetyl-p-benzoquinoneimina, tem sido associado com diminuição da glutathione na mucosa nasal e vias aéreas inferiores, desviando, desse modo, o balanço oxidativo/não oxidativo em favor do primeiro segmento. Além disso, a diminuição de glutathione pode afetar o desenvolvimento de asma por alterar o reconhecimento de antígenos

em favor de células Th2 em relação às citocinas Th1 (FARQUHAR et al., 2009; MCBRIDE, 2011).

2.4.10 Alérgenos ambientais

A exposição a um alérgeno constitui um importante fator de risco para sensibilização atópica para aquele alérgeno específico (HOLT et al., 1999), e a exposição à alérgenos em indivíduos sensibilizados é um fator de risco para exacerbação de asma e/ou persistência dos sintomas (GOLD, 2000). Vários estudos têm sugerido a correlação entre exposição à alérgenos e a prevalência de asma (SPORIK et al., 1990; PLATTS-MILLS et al., 1997). Entretanto, outros têm mostrado que a exposição para alguns alérgenos pode estar associada negativamente com a asma (PEARCE, 1999).

Outra característica ambiental modificada nas últimas décadas foi a maior e mais precoce exposição das crianças a aeroalérgenos nas casas e em ambientes que frequentavam, sobretudo, creches e escolas. No que se refere aos aeroalérgenos, a sensibilização aos alérgenos intradomiciliares (ácaros, cão, gato e baratas) parece ser mais importante que os extradomiciliares, com maior desenvolvimento de asma nos casos em que o nível de aeroalérgenos é mais elevado e a exposição ocorre mais precocemente (LAU et al., 2000; DEL GIUDICE et al., 2002).

Em estudo multicêntrico longitudinal na Alemanha, Illi et al. (2001) mostraram que crianças com asma aos sete anos de idade foram sensibilizadas precocemente, de maneira persistente, e apresentavam história familiar positiva para asma ou atopia, quando comparadas às crianças que não desenvolveram asma. No mesmo estudo, não houve maior risco para a

doença nas crianças com sensibilização transitória, ou mesmo naquelas com sensibilização persistente nas quais os antecedentes familiares para atopia não estavam presentes.

Wahn et al. (1997) arrolaram a ocorrência de asma até os três anos de idade aos níveis de ácaros presentes nas casas dos pacientes, com relação direta entre os níveis medidos de alérgenos e a presença de asma. Essa associação relacionando sensibilização e o efeito dose-resposta entre alérgenos domiciliares e asma no último ano não ocorreu aos sete anos de idade. Dessa forma, os autores concluíram que a sensibilização deve estar associada a outros fatores genéticos e ambientais para que ocorra risco para o desenvolvimento de asma.

2.4.11 Poluição ambiental externa

Há dois tipos principais de poluição externa, o industrial (partículas de dióxido de enxofre) e o fotoquímico (ozônio e óxido nitroso), os quais podem coexistir na mesma área (GLOBAL STRATEGY FOR ASTHMA MANAGEMENT AND PREVENTION, 2004). Diversos estudos têm relacionado vários poluentes como agravantes de asma (KONING, 1999; PATEL; MILLER, 2009). Como exemplo, cita-se a prevalência de asma em crianças que frequentam escolas em regiões de tráfego pesado (com alto grau de poluição no ar), maior quando comparadas com aquelas que frequentam escolas em áreas menos poluídas (KONING, 1999).

A exposição a partículas de exaustão do diesel pode exacerbar condições alérgicas preexistentes, mas não necessariamente induzir o desenvolvimento de novos casos de asma ou atopia (D'AMATO et al., 2003). Também tem sido evidenciado que partículas do diesel podem absorver alérgenos do pólen de gramíneas para dentro de sua superfície, sendo capazes, portanto, de atuar como um potencial carreador para aumentar a deposição dos polens nas vias

aéreas inferiores (DIAZ-SANCHEZ, 1997). Dessa maneira, tanto a quantidade como a antigenicidade do alérgeno do pólen podem ser aumentadas pela poluição relacionada a veículos automotores (SALVI, 2007).

A exposição a poluentes no interior da casa, tais como fumaça provocada por combustíveis sólidos (combustíveis biomassa) em moradias pobres, pode ser um importante fator de risco para o desenvolvimento da asma (BELANGER; TRICHE, 2008).

2.4.12 Urbanização: risco de asma

Uma maior urbanização tem sido associada ao aumento de asma (HASAN, 2000; WEINBERGER, 2000; ASHER, 2011). O primeiro estudo que demonstrou diferenças entre asma na zona urbana e rural ocorreu na Alemanha em 1965, seguido por diversos estudos ao redor do mundo, como na África, Ásia e Nova Guiné (ASHER, 2011). Recentemente, em um estudo realizado em Lima, Peru, Robinson e cols. (2011) avaliaram por QE 14.441 adolescentes de treze e quatorze anos de idade, sendo 725 na capital (Lima) e 716 em pequenas vilas em Tumbes. A taxa de prevalência de asma ativa foi de 12% em Lima *versus* 3% na área rural de Tumbes, para rinite (23% *versus* 12%) e eczema (12% x 0,3%). A sensibilidade alérgica medida por TCHI também foi mais comum na zona urbana, quando comparada com a rural (56% *versus* 38%).

Outro estudo foi realizado no Equador, avaliando uma população de sete a quinze anos de idade, através de QE padronizado do ISAAC, por Rodríguez e cols. (2011), com 4.183 participantes e com 95% da taxa de respostas, conduzido em 59 comunidades da província de Esmeralda, Equador. Os autores constataram que a prevalência de asma aumenta

com a ampliação de urbanização. Além disso, fatores associados, como estilo de vida urbana e maior nível socioeconômico, são de particular importância.

2.4.13 Gênero (Sexo)

Na infância, a asma é mais prevalente nos meninos do que nas meninas. Esse risco maior no gênero masculino provavelmente se deva a uma via aérea mais estreita, ao aumento do tônus muscular dessa mesma via e, possivelmente, a um maior nível de IgE nos meninos, predispostos a um aumento na limitação das vias aéreas em resposta a uma variedade de estímulos. Evidências adicionais sustentam essa hipótese, pois tal diferença desaparece após os dez anos de idade, quando o diâmetro e o comprimento das vias aéreas apresentam-se iguais em ambos os sexos, possivelmente em razão de mudanças na caixa torácica ocorridas com a puberdade nos meninos, mas não nas meninas (TEPPER, 1988; STRACHAN, 1996). Dados mundiais do ISAAC comprovaram esse fato (ISAAC STEERING COMMITTEE, 1998b).

Para a rinite alérgica e o eczema atópico, ao contrário da asma, o sexo não parece ser um importante fator de risco. Estudos prospectivos não encontraram diferenças entre sexos para o risco de desenvolvimento de RA. Quanto à prevalência do EA, esta é discretamente maior no sexo feminino. Dados mundiais do projeto ISAAC apontam para uma relação do sexo masculino: feminino de 1,3:1,0 (WILLIAM et al., 1999).

2.4.14 Rinite e eczema como fator de risco para asma

Muitos indivíduos atópicos iniciam seus sintomas alérgicos na infância com eczema, evoluindo, posteriormente, para asma. No estudo desenvolvido em Tucson, 18% das crianças que sibilavam persistentemente aos seis anos de idade já apresentavam eczema aos dois anos de idade, ao passo que apenas 7,7% das crianças que nunca sibilaram apresentaram esse achado cutâneo. Além disso, houve diferença significativa entre crianças com sibilância persistente e aquelas que nunca sibilaram em relação à positividade do TCHI no mínimo a um alérgeno aos seis anos de idade, com 51% das crianças sibiladoras persistente *versus* 33,8% das crianças que nunca sibilaram apresentando o TCHI positivo (TAUSSING et al., 2003).

A rinite como fator de risco independente para o desenvolvimento de asma também se mostrou importante, sendo 4,3 vezes maior em adultos (GUERRA et al., 2002) e em pré-escolares, nos quais se encontrou associação entre rinite, asma e eczema (PERONI et al., 2003).

Solé et al. (2006), em estudo realizado em São Paulo, utilizando o protocolo ISAAC fase III, demonstraram que rinite associada com eczema é um forte fator de risco para asma e para asma mais grave.

Portanto, a “hipótese da higiene”, originalmente proposta por Strachan (1989), representou uma tentativa de explicação para o aumento da prevalência das doenças alérgicas em países onde o controle de processos infecciosos vem sendo possível. Porém, estudos epidemiológicos têm mostrado que, em países em desenvolvimento, coexistem infecções e doenças alérgicas, tornando evidente que apenas essa hipótese não é suficiente para explicar todos os dados de prevalência das doenças alérgicas e que não pode ser aplicada a todas as populações (MALLOL et al., 2000).

Assim, estudos regionalizados, avaliando as características de determinadas populações, seus hábitos alimentares e modo de vida, são fundamentais na identificação de fatores de riscos para doenças alérgicas em diferentes grupos. Nessa perspectiva, devido à elevada prevalência de asma e doenças alérgicas em nosso meio, foram aplicados os questionários-padrão do ISAAC, acrescidos do questionário complementar do ISAAC fase II, com o objetivo de verificar a prevalência e de identificar possíveis fatores de risco ou proteção relacionados à expressão da asma e das doenças alérgicas (rinite e eczema) em escolares de oito a doze anos de idade, na cidade de Passo Fundo, RS.

3 JUSTIFICATIVA

A asma é a doença crônica mais comum da infância. Estudos realizados em diferentes países sugerem que a sua prevalência entre crianças está aumentando, assim como a taxa de hospitalização. A repercussão da doença é muito importante, tanto econômica como socialmente, uma vez que contribui para a sobrecarga dos serviços de saúde, constituindo-se, pois, num preocupante problema de saúde pública.

Com o objetivo geral de maximizar o valor das pesquisas epidemiológicas sobre asma e outras doenças alérgicas na infância e de facilitar a colaboração internacional, foi criado o ISAAC. Realizado em 56 países, inclusive no Brasil, o estudo mostrou uma variação de asma ativa entre 1,6 e 36%. O Brasil ocupa o oitavo lugar, com uma prevalência em torno de 20% em adolescentes e de 24% em escolares de seis-sete anos de idade.

Em recente estudo, constatou-se que a prevalência da asma ativa no município de Passo Fundo está em torno de 21% e a de rinite alérgica, em 30%.

Com o intuito de verificar a prevalência e possíveis fatores de risco associados à asma e a doenças alérgicas, aplicou-se o questionário-padrão do ISAAC, acrescido do QC ISAAC fase II em escolares de oito a doze anos de idade, matriculados em escolas privadas e públicas na cidade de Passo Fundo, RS.

4 OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a prevalência de asma e rinite alérgica entre escolares de oito a doze anos de idade, na cidade de Passo Fundo, RS, utilizando o questionário-padrão do projeto ISAAC.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar possíveis fatores de risco ou proteção que estejam associados a sintomas de asma e rinoconjuntivite, por meio do questionário complementar do protocolo do projeto ISAAC fase II;
- descrever a prevalência de atopia, medida por TCHI a seis alérgenos ambientais comuns na população estudada;
- verificar a associação entre asma e atopia na população estudada;
- averiguar a associação entre rinite e rinoconjuntivite e atopia na população estudada.

5 METODOLOGIA

5.1 ASPECTOS FÍSICOS, DEMOGRÁFICOS E SOCIOECONÔMICOS DO MUNICÍPIO

O estudo foi realizado em escolas públicas e particulares do município de Passo Fundo, cidade localizada na região do Planalto Médio, no Norte do estado do Rio Grande do Sul (latitude sul 28^o 03'25'', longitude oeste 51^o 50'17'') (ANEXO A).

Passo Fundo é uma cidade de médio porte, com área de 755 Km² e a 687 m acima do nível do mar. Seu clima, subtropical úmido, é temperado, com estações bem definidas. Apresenta uma temperatura média anual de 17,5°C variando de 8,9°C a 28,3°C, com uma umidade relativa do ar em torno de 72°. Em relação a sua vegetação, predominam os campos abertos, com matas nativas do tipo floresta subtropical, com araucárias. Sua população, contada pelo IBGE no ano 2010, é de 184.826 habitantes, dos quais 97,5% vivem na zona urbana. Sua densidade demográfica é de 235,29 hab/km², sendo a do RS de 39,8 hab/km² e a do Brasil, de 22,4 hab/km². Com uma grande concentração populacional, Passo Fundo conheceu seu maior crescimento e urbanização nas últimas décadas, a partir da maquinização do campo, baseado no êxodo rural, que lhe propiciou um processo de urbanização semelhante àquele observado na maioria das cidades que tiveram seu desenvolvimento após a década de 1950. Por ser o município polo da região Norte do Rio Grande do Sul, teve e tem um crescimento populacional migratório significativo, com taxas muito acima da média estadual.

Na tabela 1, encontra-se a evolução da população urbana de Passo Fundo em relação à do Rio Grande do Sul, da década de 1940 ao ano 2010.

Tabela 1 - Evolução da população urbana em Passo Fundo e no RS.

Ano	Total (PF)	Urbana	Rural	% Urbana (PF)	Total (RS)	% Urbana (RS)
1940	80.183	20.584	59.554	25,67	3.320.689	31,5
1950	101.887	31.229	70.658	30,65	4.164.821	34,14
1960	93.176	50.559	42.620	54,26	5.336.720	44,36
1970	93.850	70.860	22.981	75,51	6.664.891	50,31
1980	121.156	105.468	15.688	87,05	7.773.837	67,55
1991	147.318	137.288	10.030	93,91	9.138.670	76,56
1996	153.333	150.205	6.128	97,96	9.634.688	78,67
2000	168.458	163.764	4.694	97,21	10.187.798	81,65
2010	184.826	180.120	4.706	97,45	10.693.290	85,0

Fonte: IBGE, 2010.

Segundo o IBGE (Censo 2010), não há grande miscigenação entre as raças, e a população é composta por 83,1% da raça branca, 2,49% da raça negra, 13,92% de pardos, 0,3% da raça amarela e 0,1% da raça indígena.

A economia do município é baseada, principalmente, na agropecuária, na prestação de serviços e em indústrias não poluentes. A renda *per capita* anual da população é de R\$19.887,14 em 2010 (IBGE, 2010).

Na tabela 2, tem-se a distribuição de rendimento mensal familiar em salários mínimos (SMs).

Tabela 2 - Quantidade de pessoas separadas por rendimento mensal familiar em salários mínimos na cidade de Passo Fundo, RS.

Classe de rendimento (em SMs por mês)	Nº de pessoas	%
Até 1	28.898	18,03%
>1 a 2	45.696	28,51
>2 a 3	17.486	10,91%
>3 a 5	14.147	8,83%
>5 a 10	10.173	6,35%
>10 a 20	3.439	2,15%
>20	1.511	0,94%
Sem rendimento	38.917	24,28

Fonte: IBGE, 2010.

O índice de desenvolvimento socioeconômico de Passo Fundo é de 0,78, e o do RS, de 0,7.

Entre 2000 e 2010, a população aumentou 9,74%, e o número de domicílios registrados em Passo Fundo cresceu 21,1% no mesmo período, chegando a 68.301 residências habitadas. Já a média de moradores por residência baixou de 3,5 para 2,99 pessoas vivendo em cada domicílio na cidade e 3,1 na zona rural. Em razão da questão geográfica, a área central continua sendo a mais populosa, com um total de 25.314 hab. (IBGE, 2010).

A taxa de analfabetismo é de 3,58% e a de mortalidade infantil é de nove mortes para cada mil nascidos vivos, constituindo-se numa das mais baixas do Brasil. Por fim, a expectativa de vida ao nascer é de aproximadamente 73 anos (IBGE, 2010).

5.2 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal de base populacional.

5.3 POPULAÇÃO EM ESTUDO E AMOSTRAGEM

No município de Passo Fundo, entre públicas e particulares, existem 75 escolas de ensino fundamental, com um total de aproximadamente 13.359 alunos matriculados entre a 3ª e a 6ª série desse nível (oito a doze anos de idade), distribuídos da seguinte maneira: 6.490 alunos matriculados nas escolas públicas estaduais, 5.441 matriculados nas escolas públicas municipais e 1.428 nas escolas privadas.

Esses dados tiveram como base os registros das Secretarias Estadual e Municipal de Educação, tendo sido considerados os alunos com matrícula inicial na rede de ensino no começo do ano letivo de 2008, em escolas públicas e particulares

Estabeleceu-se o critério de avaliar as escolas com cinquenta ou mais alunos matriculados nessa faixa etária e que pertencessem ao perímetro urbano, obtendo-se um total de 47 escolas com essas características. A partir desse quadro, foram sorteadas, aleatoriamente, trinta escolas com um total de 3.524 alunos matriculados na faixa etária de oito a doze anos. A seleção das escolas foi feita por meio de um mapa cartográfico do município de Passo Fundo (ANEXO B), onde se dividiu a cidade em quatro quadrantes. Para cada quadrante, estabeleceu-se um número de escolas e de alunos, para que ficassem proporcionalmente distribuídos.

Inicialmente, foi encaminhado um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE, APÊNDICE B) às instituições de ensino, obtendo-se sua autorização para a realização do estudo. Em seguida, remeteu-se uma carta-convite/TCLE aos pais (APÊNDICE C), explicando os objetivos, bem como a importância do estudo, além de solicitar sua autorização para a participação do seu filho na pesquisa.

Das 3.524 cartas-convite emitidas, houve devolução de 3.000, que aceitavam participar dessa fase da pesquisa.

Os QEs e QCs (ANEXO C) foram encaminhados aos 3.000 pais ou responsáveis, para que os respondessem em casa e os devolvessem à escola. Retornaram 2.004 questionários; destes, 2.003 estavam completos, os quais formaram a amostra para a primeira fase do estudo.

Posteriormente, esses 2.003 sujeitos foram convidados a participar da segunda fase da pesquisa, que se constituía na aplicação dos TCHIs, exame clínico da pele para pesquisa de eczema atópico, medidas de peso e altura e exame parasitológico de fezes (APÊNDICE D). Desse total, foram obtidas 1.000 (49,92%) autorizações, mas 122 alunos se recusaram, no dia do exame, a realizar os testes alérgicos. Portanto, a subamostra resultou em 878 (87,8%) escolares que completaram todas as fases da pesquisa (APÊNDICE E).

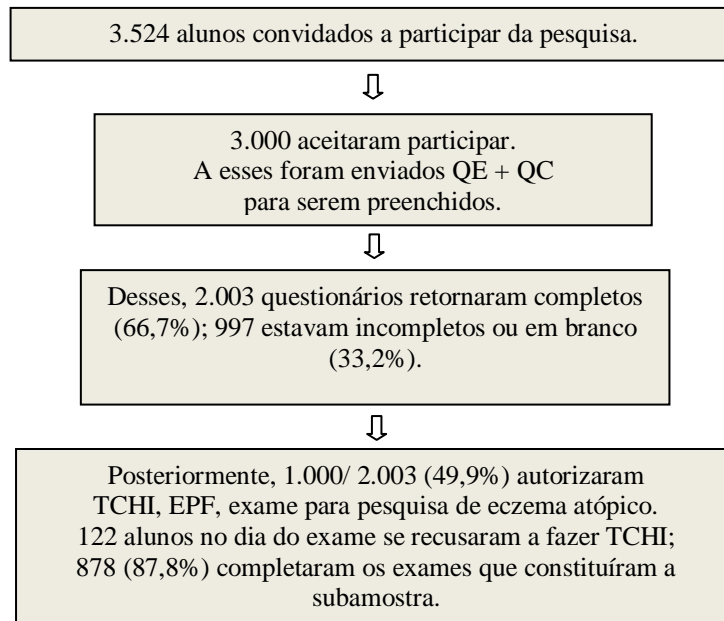


Ilustração 1 - Fluxograma do estudo.

5.3.1 Critérios de inclusão

Alunos matriculados em escolas públicas e particulares na cidade de Passo Fundo, na faixa etária de oito anos e zero dia até doze anos, onze meses e 29 dias.

5.3.2 Critérios de exclusão

- Alunos não autorizados por seus pais ou responsáveis, ou os que se negaram a participar do estudo;
- questionários devolvidos em branco;
- questionários preenchidos de forma incorreta ou incompleta.

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, sob o número 12.878 (ANEXO D).

Os pais e/ou responsáveis pelos escolares leram e assinaram o TCLE, autorizando seu filho a participar da pesquisa (APÊNDICE C).

Em relação aos exames, além da autorização dos pais, foi respeitada a vontade da criança em participar ou não dessa fase do estudo.

Os escolares com exame parasitológico de fezes positivo foram encaminhados ao Centro de Apoio Integral à Saúde (CAIS) do seu bairro, ou aos seus médicos particulares.

Aos que apresentaram TCHI positivo foi fornecido um relatório (cópia) com o resultado do seu teste, sendo orientados a procurar seu médico particular ou encaminhados a serviços da rede pública.

5.5 QUESTIONÁRIOS

Para a coleta de dados sobre asma, rinite alérgica e eczema atópico, foi utilizado o questionário padronizado do ISAAC para a faixa etária de seis a sete anos, o qual consta de três módulos principais, além da identificação da criança e da escola (ANEXO C). O primeiro módulo diz respeito à asma e contém oito questões. O segundo e o terceiro módulos dizem respeito a RA e EA.

No questionário sobre rinite alérgica, foi acrescentada a questão “Seu filho tem ou teve rinite alérgica devido a polens na primavera?”. Tal questão foi validada por Esteves et al.

(1998). Originalmente escrito em inglês, o questionário foi traduzido para o português, validado por Solé et al. (1998), Vanna et al. (2001) e Yamada et al. (2002).

No módulo destinado à asma, também foi acrescentada a questão 9 – “Nos últimos doze meses, o que piora o chiado do(a) seu(sua) filho (a)?” –, a qual consta no questionário ISAAC fase II para estudos ecológicos sobre a doença. O objetivo dessa questão era conhecer os principais fatores que desencadeiam as crises de sibilos em nosso meio.

O questionário complementar do ISAAC fase II constou de 53 questões que abordam condições de vida atuais e anteriores (primeiro ano de vida), coleta informações sobre peso no nascimento, idade gestacional, tipo de parto, local do nascimento, situação socioeconômica da família, aleitamento materno, tamanho da família, história familiar de doenças atópicas (alérgicas), infecções prévias, vacinação, existência ou não de animais domésticos na casa, exposição à fumaça de cigarros e outros tipos de fumaça, tipo de combustível usado para cozinhar, tipo de aquecedor usado para aquecer a casa, se a casa é úmida, se há mofo nas paredes, tipos de janelas e de moradia, tipos de roupas de cama, área da residência, fatores nutricionais e atividade física (ANEXO C).

O questionário foi respondido pela mãe ou pelo responsável da criança e devolvido à escola; posteriormente, foi recolhido pelo pesquisador.

5.6 TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

Os TCHIs, largamente empregados para demonstrar reações alérgicas cutâneas mediadas por IgE, são de grande valia na confirmação da sensibilização ao alérgeno utilizado, desde que seja realizado por profissional treinado e usando extratos padronizados (PASTORINO et al., 2006).

Os antígenos utilizados foram os recomendados pelo projeto ISAAC II. Empregou-se a seguinte bateria de alérgenos padronizados: ácaros da poeira doméstica (*D. pteronyssinus* 2,99 mg/ml de proteína; *D. farinae* 3,18 mg/dl de proteína), fungos (*Alternaria tenuis* 0,63 mg/ml de proteínas), polens de gramíneas – *Lolium perenne* (1,24 mg/ml de proteínas), epitélio de gato (0,7 mg/ml de proteínas), barata mix (50% de *Blattella germânica* e 50% de *Periplaneta americana* 1,52 mg/ml de proteínas) fornecidos pelo laboratório FDA-Allergenic®, RJ, Brasil.

O controle positivo foi feito pela histamina (10 mg/ml) e o controle negativo, pela salina glicero-fenolada (50% de salina e 1,02% de fenol). A técnica utilizada foi a de puntura, que consistiu em pingar uma gota do extrato na parte volar do antebraço contralateral ao utilizado pelo aluno para escrita, observando-se distância mínima de 2 cm entre cada extrato, de 5 cm em relação ao pulso e de 3 cm para fossa antecubital, distribuídos da seguinte forma:

1- Histamina (controle positivo)	2- Diluente (controle negativo)
3- <i>D. pteronyssinus</i>	4- <i>D. farinae</i>
5- Gato	6- <i>Alternaria</i>
7- Polens de gramíneas (<i>Lolium</i>)	8- Barata mix

Para realizar a puntura, foram utilizadas lancetas de metal (ALK-Abelló Lancet®) descartáveis e individuais para cada extrato, posicionadas a 90° através de cada gota, de modo a penetrarem apenas 0,1 a 0,2 mm na pele, sem provocar sangramento, conforme os padrões do Manual do ISAAC II (1998). Logo depois da realização dos testes, todas as gotas foram imediatamente removidas, para evitar contaminação.

A leitura era feita 15 minutos após a aplicação dos extratos, sendo o diâmetro das pápulas e do eritema desenhados com uma caneta gel (TRIS® extrem gel). Após, foi colada

uma fita adesiva (Maggic Tape 25 mm, 3M®) e, em seguida, transferido para a ficha do aluno (APÊNDICE F).

Foram considerados positivos os testes que apresentavam uma pápula com diâmetro ≥ 3 mm, na presença de controle negativo igual a zero e controle positivo (histamina) ≥ 3 mm (ISAAC Manual Phase II). Foram adotadas as precauções universais para doenças de transmissão sanguínea, e todo o material foi descartado em caixas Descarpak®. Tomou-se cuidado, ainda, de dispor de medicação e material necessários – adrenalina 1 mg/ml, anti-histamínicos (desloratadina xarope 5 mg/5 ml) e prednisona solução oral 3 mg/ml –, para atender a eventuais intercorrências alérgica agudas. Todos os testes foram realizados pelo investigador (ACPN).

5.7 EXAME DA FLEXURA DA PELE

A pele foi examinada para pesquisa de dermatite atópica, de acordo com o Manual do projeto ISAAC II. O exame envolveu a inspeção da pele: a) ao redor dos olhos; b) dobras do pescoço; c) dobras dos cotovelos, d) dobras dos joelhos; e) dobras (parte anterior) dos tornozelos. A presença ou ausência de sinais visíveis de dermatite em dobras foi anotada para cada uma das cinco áreas (APÊNDICE F).

5.8 EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES

Nesse mesmo grupo de crianças (878 crianças) foram coletadas três amostras de fezes para pesquisa de ovos de parasitas. As amostras eram coletadas em dias alterados, colocadas

em um pote para coleta de fezes de 80 ml, contendo 30 ml de conservante MIF modificado, fornecido pelo laboratório New Prov®, Pinhais, PR. Recomendou-se aos pais ou responsáveis que as fezes deveriam ser recolhidas com uma espátula de madeira (abaixador de língua) e que fosse colocada no recipiente uma quantidade suficiente de fezes para que o material ficasse submerso.

Submersos no conservante, os cistos e ovos de parasitas encontrados nas fezes permanecem inalterados em sua forma, até que o material sofra o processamento necessário para a pesquisa de parasitas intestinais, mesmo em temperatura ambiente. Cada pote era rotulado como primeira, segunda e terceira amostra, com a identificação do aluno e da sua respectiva escola.

As amostras foram conservadas em geladeiras e, posteriormente, recolhidas nas residências dos alunos e encaminhadas pelo pesquisador ao Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de Passo Fundo (UPF), para identificação de ovos de parasitas e cistos de protozoário.

O método utilizado nos EPFs foi o de Hoffman, Pons e Janer, ou sedimentação espontânea (HPS). Trata-se de um método baseado na sedimentação espontânea, específico para pesquisa de ovos de *Schistosoma mansoni*, porém altamente eficiente e amplamente utilizado para pesquisa de todos os parasitas.

Técnica do exame:

- 1 - Dissolver cerca de 4 g de fezes em 10 ml de H₂O em frasco pequeno.
- 2 - Filtrar em gaze dobrada em quatro, utilizando um cálice de sedimentação.
- 3 - Completar o cálice com água e homogeneizar com bastão de vidro.
- 4 - Deixar em repouso de duas a quatro horas.
- 5 - Com uma pipeta de Pasteur, retirar uma amostra do fundo do vértice do cálice.

6 - Examinar ao microscópico, com aumento de dez vezes, adicionando uma gota da solução de lugol.

Quanto à avaliação da quantidade, adotou-se o seguinte critério (por campo microscópico em dez aumentos):

- pequena quantidade: até cinco elementos p/c;
- moderada quantidade: cinco a dez elementos p/c;
- grande quantidade: >10 elementos p/c.

5.9 PESO E ALTURA

Os 878 alunos que participaram dessa fase do estudo tiveram seu peso e altura aferidos. As medidas de peso foram aferidas com uma balança digital da marca Urano®, com uma capacidade máxima de 150 kg e com graduação de 100 g. A altura foi aferida por um estadiômetro portátil Personal Caprice Sanny® (São Paulo), cuja haste de medição é dobrável e cujo tripé de apoio é retrátil. Sua capacidade de medição é de 115 cm a 210 cm, com uma tolerância de ± 2 mm em 210 cm, e sua resolução dá-se em milímetros.

Para medida, orientou-se o aluno para ficar com o mínimo de roupa e manter-se sem se movimentar, para que o peso ficasse igualmente distribuído sobre a balança.

Para a verificação da estatura, o escolar ficou descalço, com pés paralelos, os tornozelos unidos, em posição ereta, braços estendidos ao longo do corpo e a cabeça posicionada de forma que a parte inferior da órbita ocular estivesse no mesmo plano do orifício externo da orelha. A medida foi feita em centímetros, com instrumento de aferição apresentando variação de escala em milímetros

O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela relação entre o peso em quilogramas e a altura em metros elevada ao quadrado (Kg/m^2).

Tabela 3 - Peso dos escolares

Idade (em anos)	IMC Masculino			IMC Feminino		
	P5	P85	P95	P5	P85	P95
8	13,63	18,11	20,33	13,51	18,18	20,36
9	14,03	18,95	21,47	13,87	18,18	20,36
10	14,42	19,6	22,6	14,23	20,19	23,2
11	14,83	20,35	23,73	14,6	21,18	24,59
12	15,24	21,12	24,89	14,98	22,17	25,95

Fonte: MUST et al., 1991.

Magreza ou subpeso= IMC <P5

Peso adequado: IMC entre P 5 e 85

Sobrepeso= IMC entre P85-95

Obeso: IMC >P95

5.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA

A recomendação do projeto ISAAC II é que se tenham aproximadamente 2.000 escolares para os QEs em locais onde a prevalência de asma ativa (sibilos nos últimos doze meses) é alta. Com essa amostra, é possível detectar diferenças de prevalência de até 5% entre os diversos centros, com nível de significância (α) de 1%, o que atinge um poder de estudo de 99%. Por outro lado, na determinação da gravidade, considerando uma diferença de 2% entre os centros, com uma amostra de 2.000, o poder do estudo será de 90% com α de 1%, como descrito no Manual da fase II.

Utilizou-se o teste do Qui-Quadrado de associação de Pearson para avaliação entre variáveis categóricas. A razão chance (RC) e o intervalo de confiança de 95% (IC 95%) foram utilizados para mensurar a força de associação entre as variáveis e um valor de $p < 0,05\%$ foi considerado significativo.

Os dados da subamostra do QC, dos TCHI e do EPF foram comparados a vários fatores de risco ou de proteção.

Para identificação do efeito conjunto, independente e ajustado das variáveis preditoras sobre as variáveis de resposta e também para controle das múltiplas variáveis de confusão, foi realizada a análise multivariada, por meio da técnica de regressão binária logística. Foram incluídas no modelo inicial da análise multivariada as variáveis preditoras cujo valor de p fosse $<0,20$ na análise bruta univariada. No modelo final, ajustado, permaneceram as variáveis preditoras com valor de $p < 0,05$, constituindo risco, significativo e independente, para asma, rinite ou eczema. Em todos os testes, admitiu-se erro α de 5%, sendo considerados significativos valores de $p < 0,05$.

Para toda a análise estatística, utilizou-se o programa SPSS modelo 18.0 e, para formação do banco de dados, foi adotado o programa Excel Windows 2007.

6 CONCLUSÕES

- A prevalência de asma atual (sibilos nos últimos doze meses) em escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo, RS foi elevada, estando acima da média mundial do ISAAC fase II.

- A prevalência de rinite e rinoconjuntivite em escolares de oito a doze anos de idade também foi elevada, acima das encontradas em estudos que utilizaram o protocolo ISAAC fase II.

- A associação entre asma, rinite e eczema atópico foi detectada em 6% da amostra.

- História de infecção pregressa (bronquiolite ≤ 2 anos de idade), compartilhar dormitório no primeiro ano de vida, nascer de parto prematuro, história materna de asma e história pessoal de rinite ativa, bem como fatores ambientais – ter contato com gato intradomiciliar no primeiro ano de vida, uso de antibiótico nos primeiros seis meses de vida, uso de paracetamol ≥ 12 vezes ao ano, nos últimos doze meses – foram fatores de risco para asma atual.

- Em relação à rinoconjuntivite, foram fatores de risco: ter sensibilidade ao pólen do *Lolium perenne* e aos ácaros da poeira domiciliar (*Dermatofagoides pteronyssinus* e *Dermatofagoides farinae*), ter vivido em casa úmida no primeiro ano de vida, morar atualmente em casa com mofo, ter uma história familiar de rinite (pai e/ou mãe) e ter história pessoal de eczema atópico ativo. Compartilhar dormitório foi fator de proteção para rinoconjuntivite para escolares de oito a doze anos de idade residentes no município de Passo Fundo, RS.

- O fenótipo asma atópica foi mais prevalente nessa população de escolares.

- Entre os atópicos, houve um predomínio de polissensibilizados *versus* monossensibilizados.

- Os parasitados para *Ascaris lumbricoides* ou outros helmintos tinham menor risco de ser alérgicos, isto é, de ter teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivo para um ou mais alérgeno testado.

Concluindo, este estudo mostrou que não somente fatores ambientais, mas também fatores genéticos, além da presença de comorbidades, tais como rinite e eczema, estão associados à asma na infância.

Posteriores estudos, longitudinais, bem como de prevenção primária, são necessários para fornecer evidências mais consistentes acerca das causas de asma e rinoconjuntivite na criança.

REFERÊNCIAS

1. Alfvén TC, Braun-Fahrlander B, Brunekreef E, Von Mutius J, Riedler A, Scheynius M, et al. Allergic diseases and atopic sensitization in children related to farming and anthroposophic lifestyle – the PARFISAL study. *Allergy* 2006;61:414-21.
2. Alm B, Erdes L, Mollborg, Pettersson R, Norvenius SG, Aberg N, et al. Neonatal antibiotic treatment is a risk factor for early wheezing. *Pediatrics* 2008;121:697-702.
3. Alm JS, Swartz J, Lilja G, Scheynius A, Pershagen G. Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. *Lancet* 1999;353:1485-8.
4. Alm JS, Swartz J, Bjorksten B, Engstrand L, Engstrom J, Kuhn I, et al. An anthroposophic lifestyle and intestinal microflora in infancy. *Pediatr Allergy Immunol* 2002;13:402-11.
5. Alvarez GML, Torres AM, Garrido JB, Suarez-Varela MM, Hernandez GG, Montaner AE. Grupo ISAAC Espanol fase II. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase II: Methodology and results of the participation rate in Spain. *An Esp Pediatr* 2001;55:400-5.
6. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Bjorksten B, Asher MI, et al. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health* 2001;91:1126-9.
7. Arruda LK, Vailes LD, Ferriani VP, Santos AB, Pomes A, Chapman MD. Cockroach allergens and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;107:419-28.

8. Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J* 1995;8:483-91.
9. Asher IM. Urbanisation, asthma and allergies. *Thorax* 2011;66:1025-26.
10. Bach J-F. The effect of infection on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med* 2002;347:911-20.
11. Bäckhed F, Ley R, Sonnburg JL, Peterson D, Gordon J. Host-Bacterial Mutualism in the Human Intestine. *Science* 2005;307:1915-20.
12. Bager P, Melbye M, Rostgaard K, Benn CS, Wesrwegard T. Mode of delivery and risk of allergic rhinitis and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:51-6.
13. Ball TM, Castro-Rodrigues J, Griffith KA, Holberberg C, Martinez F. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Eng J Med* 2000;343:538-43.
14. Beasley R, Clayton T, Crane J, Von Mutius E, Lai CKW, Montefort S, et al. ISAAC Phase Three Study Group. Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from phase three of ISAAC programme. *Lancet* 2008;372(9643): 1039-48.
15. Beasley R, Clayton T, Crane J, Lai CK, Montefort SR, Mutius E. ISAAC Phase Three Study Group. Acetaminophen use and risk of asthma, rhinoconjunctivitis, and eczema in adolescents: International Study of Asthma and Allergies Diseases in Childhood Phase Three. *Am J Respir Criti Care Med* 2011;183(2):171-8.

16. Belanger K, Triche W. Indoor Combustion and Asthma. *Immunol Allergy Clin N Am* 2008;28:507-19.
17. Bennet R, Eriksson M, Tafari N, Nord CE. Intestinal bacteria of newborn Ethiopian infant in relation to antibiotic treatment and colonisation by potential pathogenic gram-negative bacteria. *Scand J Infect Dis* 1991;23(1):63-9.
18. Bernsen Ross MD, Jongste C, Van Der Wouden C. Birth order and sibship as independent risk factors for asthma, allergy, and eczema. *Pediatr Allergy Immunol* 2003;14:464-9.
19. Björkstén B, Naaber P, Sepp E, Mikelsaar M. The intestinal microflora in allergic Estonian and Swedish 2-years-old children. *Clin Exp Allergy* 1999;29:342-6.
20. Black PN, Sharpe S. Dietary fat and asthma: is there a connection? *Eur Respir J* 1997;10:6-12.
21. Blumenthal M N. The role of genetics in development of asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:141-5.
22. Bodner C, Godden D, Seaton A. Family size, childhood infections and atopic diseases. The Aberdeen WHEASE Group. *Thorax*. 1998;53:28-32.
23. Bower V. World Health Organization on antitabacco efforts in developing nations through treat. *Nat Cancer Inst* 2006;98:667-8.
24. Boyce JA, Broide D, Matsumoto K, Bochner. Advances in mechanisms of asthma, allergy, and Immunol. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:569-74.

25. Braun-Fahrlander C, Gassner M, Grize L, Neu U, Sennhauser FH, Varonier HS, et al. Prevalence of hay fever and allergic sensitization in farmer's children and their peers living in the same rural community. SCARPOL team. Swiss Study on Childhood Allergy and Respiratory Symptoms with Respect to Air Pollution. *Clin Exp Allergy* 1999;29:28-34.
26. Braun-Fahrländer C, Riedler J, Hertz U, Eder W, Waser M, Grize L, et al. Environmental exposure to endotoxin and its relation to asthma in school-age children. *N Engl J Med* 2002; 347:869-77.
27. Breton CV, Byun HM, Wenten M, Pan F, Yang A, Gilliland FD. Prenatal Tobacco smoke exposure affects global and gene-specific DNA methylation. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:462-7.
28. Bruno APB. Prevalência de asma e doenças alérgicas em adolescentes, de 13 e 14 anos, do município de Belém (Pará): caracterização da asma e identificação de possíveis fatores de risco associados. [Tese]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo; 2010.
29. Bush A. Genes in their environment: how can we read the riddles? *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:185-8.
30. Carlsen KH, Lodrup Carlsen KC. Parental smoking and childhood asthma: clinical implications. *Treat Respir Med* 2005;4:337-46.
31. Celedón JC, Wright RJ, Litonjua AA, Sredl D, Ryan L, Weiss ST. Day care attendance in early life, maternal history of asthma and asthma at age 6 years. *A J Respir Crit Care Med* 2003;167:1239-43.

32. Chatkin MN, Menezes AM. The association between low birthweight and asthma: a systematic literature review. *Rev Panam Salud Publica* 2005;17:102-9.
33. 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.
34. 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 parasite in rural area of tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111: 995-1000.
35. Crompton DW. Ascaris and ascariasis. *Adv Parasitol* 2001;48:285-375.
36. D'Amato GL. Allergenic pollen and urban air pollution in the Mediterrean area. *Allergy Clin Immunol Int* 2003;15:73-8.
37. D'Amato GD, Cecchi L, D'Amato M, Liccardi G. Urban air pollution and climate changes as environmental risk factors of respiratory allergy: An Update. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2010;20(2):95-102.
38. Debley JS, Smith JM, Redding GJ, Critchlow CW. Childhood asthma hospitalization risk after cesarean delivery in former term and premature infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:228-33.
39. Del Giudice MM, Pedulla M, Piacentini GL, Capristo C, Brunese FP, Decimo F, et al. Atopy and house dust mite sensitization as risk factors for asthma in children. *Allergy* 2002;57:169-72.

40. Devereux G, Barker R. Studies of cord blood mononuclear cell response and allergy: still in their infancy? *Clin Exp Allergy* 2002;32:331-4.
41. Devereux G, Seaton A. Diet as risk for atopy and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:1109-17.
42. Devereux G. Allergic disease: nutrition as a potential determinant of asthma. *Proc Nutri Science* 2010;69:1-10.
43. Diaz-Sanchez, Tsien A, Fleming J, Saxon A. Combined diesel exhaust particulate and ragweed allergen challenge markedly enhance human in vivo nasal ragweed specific IgE and skew cytokine production to a T helper cell-2-type pattern. *J Immunol* 1997;158:2406-13.
44. Douwes J, Pearce N. Asthma and westernization “package”. *International Journal Epidemiol Association* 2002;31:1098-1102.
45. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. ISAAC Steering Committee and the ISAAC Phase Three Study Group. ISAAC International Data Centre. Auckland, New Zealand 2000. Available from: URL: <http://isaac.auckland.ac.nz/Phasethr/Phs3Frame.html>.
46. Ellwood P, Asher MI, Bjorksten B, Burr M, Pearce N, Robertson CF. Diet and asthma, allergic rhinoconjunctivitis and atopic eczema symptoms prevalence: an ecological analysis of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) data. Phase One Study Group. *Eur Respir J* 2001;17:436-43.

47. Ellwood P, Asher MI, Beasley R, Clayton TO, Stewart AW. ISAAC Steering Committee. The international study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): phase three rationale and methods. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005;9:10-6.
48. Esteves PC, Trippia SG, Rosário Filho NA, Caleffe LG. Validação do questionário do ISAAC para rinite alérgica perene e sazonal (polinose) em Curitiba. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 1999;22:106-13.
49. Etminan M, Sadatsafavi M, Jafari S, Doyle-Waters M, Aminzadeh K, Fitz Gerald JM. Acetaminophen use and the Risk of Asthma in Children and Adults. A systematic Review and Metaanalysis. *Chest* 2009;136:1316-23.
50. Faria IC de, Faria EJ de, Toro AA, Ribeiro JD, Bertuzzo CS. Association of TGF- β_1 , IL-4, IL-4R and ADAM33 gene polymorphism with asthma severity in children and adolescents. *J Pediatr* 2008;84:203-10.
51. Farquhar H, Stewart A, Mitchell E, Crane J, Weathrall M, Beasley R. The role of paracetamol in pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2009;40:32-41.
52. Fletcher R, Fletcher S. *Epidemiologia clínica*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed; 2006.
53. Flohr C, Nagel G, Weinmayr A, Kleiner A, William HC, Ait-Khaled N, et al. ISAAC Phase Two Group. Tuberculosis, bacillus Calmette-Guérin vaccination, and allergic disease: findings from the International Study of Asthma and Allergies Diseases in Childhood Phase Two. *Pediatr Allergy Immunol* 2012; 23:324-31.

54. Friedlander SL, Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Li Z, Roberg KA, et al. Viral infections, cytokines dysregulation and the origins of childhood asthma and allergic diseases. *Pediatr Infect Dis* 2005;24(Suppl):S170-6.
55. Gdalevich M, Mimouni D, David M, Mimouni M. Breast-feeding and the onset of atopic dermatitis in childhood: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *J Am Acad Dermatol* 2001;45: 520-7.
56. Gehring U, Bischof W, Fahlbusch B, Wichmann HE, Heinrich J. House dust endotoxin and allergic sensitization in children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:939-44.
57. Gereda JE, Leung DY, Thatayatikom A, Streib JE, Price MR, Klinnert MD, et al. Relation between house dust endotoxin exposure, type 1 T-cell development, and allergen sensitization in infant at high risk to asthma. *Lancet* 2000; 355:1680-3.
58. Gilliland FD, Berhane KT, Li YF, Gauderman WJ, McConnell R, Peters J. Children's lung function and antioxidant vitamin, fruit juice, and vegetable intake. *Am J Epidemiol* 2003;153:576-84.
59. Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA). Risk factors. In: GINA. Cidade do Cabo: GINA Asthma; 2004. p. 27-42.
60. Gold D. Environmental tobacco smoke, indoor allergens, and childhood asthma. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl 4):643-51.
61. Greer FR, Sicherer SH, Wesley B. Committee on Nutrition and Section on Allergy and Immunology. *Pediatrics* 2008;121:183-91.

62. Guerra S, Sherrill DL, Martinez FD, Barbee RA. Rhinitis as an independent risk factor for adult-onset asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:419-25.
63. Haby MM, Peat JK, Marks GB, Woolcock AJ, Leeder SR. Asthma in preschool children: prevalence and risk factors. *Thorax* 2001;56:589-95.
64. Hasan MM, Gofin R, Bar- Yishay E. Urbanization and the risk of asthma among schoolchildren in Palestinian Authority. *J Astham* 2000;37(4):353-60.
65. Henderson J, North K, Griffiths M, Harvey I, Golding J. Pertussis vaccination and wheezing illnesses in young children: prospective cohort study. The Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood Team. *BMJ* 1999;318:1173-6.
66. Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999; 402(6760 Suppl):B12-7.
67. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Available from: URL: <http://www.Ibge.gov.br>.
68. Illi S, von Mutius E, Lau S, Bergmann R, Niggemann B, Sommerfeld C, et al. MAS Group. Early childhood infectious diseases and the development of asthma up to school age: a birth cohort study. *BMJ* 2001;322:390-5.
69. Illi S, von Mutius E, Lau S, Niggemann B, Grüber C, Wahn U. Perennial allergen sensitization early life and chronic asthma in children: a birth cohort study. *Lancet* 2006;763-70.

70. ISAAC Steering Committee – International Study of Asthma and Allergies Diseases. Worldwide variation in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Eur Respir J* 1998a;12:315-35.
71. ISAAC Steering Committee - 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: ISAAC. *Lancet* 1998b;351:1225-32.
72. ISAAC Module Phase II - International Study of Asthma and Allergies Diseases Münster (Germany): ISAAC Coordinating Committee. 1998c. Available from: URL: <http://Isaac.auckland.nz/phasetwo/phasetwomodules.pdf>.
73. Jackson D, Lemanske RF. The role of respiratory virus infections in childhood asthma Inception. *Immunol Allergy Clin N Am* 2010;30:513-522.
74. Jarvis D, Chinn S, Luczynska C, Burney P. The association of family size with atopy and atopic disease. *Clin Exp Allergy* 1997;27:240-5.
75. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, et al. Community study of role of viral infections in exacerbation of asthma in 9-11 year old children. *BMJ* 1995;310(6989):1225-9.
76. Karmaus W, Arshad H, Mattes J. Does the sibling effect have its origin in utero? Investigating birth order, cord blood immunoglobulin e concentration, and allergic sensitization at age 4 years. *Am J Epidemiol* 2001;154:909-15.

77. Karmaus W, Botezan C. Does a higher number of siblings protect against the development of allergy and asthma? A review. *J Epidemiol Community Health* 2002;56: 209-17.
78. Karmaus W, Arshad SH, Sadeghnejad A, Twiselton R. Does maternal immunoglobulin E decrease with increasing order of living offspring? Investigation into maternal immune tolerance. *Clin Exp Allergy* 2004;34:853-9.
79. Karmaus W, Dobai AL, Ogbuanu I, Arshad S, Matthews S, Ewart S. Long-Term Effects of Breastfeeding, Maternal Smoking During Pregnancy, and Recurrent Lower Respiratory Tract Infections on Asthma in Children . *J Asthma* 2008;45:668-95.
80. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, Crane J, Fergusson D, St George I, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? *Epidemiology* 1997;8:678-80.
81. Koning JQ. Air pollution and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:71-2.
82. Kozyrskyj AL, Ernst P, Becker AB. Increased risk of childhood from antibiotics in early of life. *Chest* 2007;131:1753-9.
83. Kramer M. Breastfeeding and allergy: the evidence. *Ann Nutr Metab* 2011;59 (Suppl 1):20-6.
84. Krämer U, Heinrich J, Wjst M, Wichmann HE. Age of entry to day care nurseery and allergy in later childhood. *Lancet* 1999;353:450-4.

85. Kummeling I, Foekje FS, Dagnelie PC, Snijders BEP, Penders J, Huber M, et al. Early life exposure to antibiotics and subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in first 2 years of life: The KOALA birth study. *Pediatrics* 2007;119:e225-e231.
86. Lanero E, Wickman M, van Hage M, Pershagen G, Nordval L. Exposure to environmental tobacco smoke and sensitization in children. *Thorax* 2008;63:172-6.
87. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, Niggemann B, Bergmann R, von Mutius E, Wahn U. Early exposure to house-dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392-7.
88. Litonjua AA, Carey VJ, Burge HA, Weiss ST, Gold DR. Parental history and the risk for childhood asthma. Does mother confer more risk than father? *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:176-81.
89. Liu CA, Wang CL, Chuang H, Ou CY, Hsu TY, Yang KD. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not paternal total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:899-904.
90. Mallol J, Solé D, Asher I, Clayton T, Stein R, Soto-Quiroz M. On behalf of Latin American ISAAC Collaborators Group. Prevalence of asthma symptoms in Latin America: The International Study of Asthma and Allergies in childhood (ISAAC). *Pediatric Pulmonol* 2000; 30:439-44.
91. Marsh DG, Neely JD, Breazeale DR, Ghosh B, Freidhoff LR. Linkage analysis of IL4 and other chromosome 5q31.1 markers and total serum immunoglobulin E concentrations. *Science* 1994;20(264):1152-6.

92. Martinez F, Holt PG. Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. *Lancet* 1999; 354(Supp 2):SIII12-5.
93. Martinez FD, Cline M, Burrows B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics* 1992;89:21-6.
94. Martinez FD, Wright AL, Taussing LM, Holberg CJ, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Eng J Med* 1995;332:133-8.
95. Matricardi PM, Rosmini F, Ferigno L, Nisini R, Raoucetta M, Chionne P, et al. Cross sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military student with antibodies against hepatitis A virus. *BMJ* 1997;314:999-1003.
96. Matricardi PM, Franzinelli F, Franco A, Caprio G, Murru F, Cioffi D, et al. Sibship size, birth order and atopy in 11,371 Italian young men. *J Allergy Clin Immunol.* 1998;101:439-44.
97. Matricardi PM, Rosmini F, Riondino S, Fortini M, Ferrigno L, Rapicetta M, et al. Exposure to foodborne and orofecal microbes versus airborne viruses in relation to atopy and allergic asthma: epidemiological study. *BMJ* 2000;320:412-7.
98. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma: prevalence and severity. *Pediatrics* 2011;126(6):1181-5.
99. McIntire J, Umetsu SE, Macaubas C, Hoyte EG, Cinnioglu C, Cavalli-Sforza LL, et al. Hepatitis A virus link to atopic disease. *Nature* 2003;425:576.

100. McKeever TC, Britton J. Diet and asthma. *J Am Respir Crit Care Med* 2004;170:725-9.
101. McKeever TM, Lewis SA, Smith C, Hubbard R. Mode of delivery and risk of developing allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:800-2.
102. Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araujo MI, Cruz AA, et al. *Schistosoma mansoni* infection is associated with reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:947-51.
103. Medeiros M Jr, Figueiredo JP, Almeida MC, Matos MA, Araujo MI, Cruz AA, et al. Low frequency of positive skin tests in asthmatic patients infected with *Schistosoma mansoni* exposed to high level of mite allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15:142-7.
104. Menezes AM, Hallal PC, Matijasevich AM, Barros AJ, Horta BL, Araujo CL, et al. Caesarean sections and risk of wheezing in childhood and adolescence: data from two birth cohort studies in Brazil. *Clin exp Allergy* 2011;41:218-23.
105. Morkjaroenpong V, Rand CS, Butz AM, Huss K, Eggleston P, Malveaux FJ, et al. Environmental tobacco exposure and nocturnal symptoms among inner-city children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;110:147-53.
106. Moshhammer H, Hoek G, Luttmann-Gibson H, Neuberger M, Antova T, Gehring FH, et al. Parental smoking and lung function in children: an international study. *Am Respir Crit Care Med* 2006;173:1255-63.

107. Muraro A, Dreborg S, Halken S, Host A, Niggemann B, Aalberse R, et al. Dietary prevention of allergic diseases in infant and small children. *Pediatr Allergy Immunol* 2004;15: 291-307.
108. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity – 85th and 95th percentiles of body mass indice (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *A J Clin Nutr* 1991;53:839-64.
109. Nafstad P, Samuelsen SO, Irgens LM, Bjerkedal T. Pregnancy complications and the risk of asthma among Norwegians born between 1967 and 1993. *Eur J Epidemiol* 2003;18:755-61.
110. Nagel G, Weinmayr G, Kleiner A, Garcia-Marcos L, Strachan DP. The ISAAC Phase Two Study Group. Effect of diet on asthma and allergic sensitization in the International Study on Allergies and Asthma in Childhood (ISAAC) Phase Two. *Thorax* 2010;65: 516-22.
111. National Institutes of Health. National Asthma Education and Prevention Program. Expert Panel Report 3: guidelines for the diagnosis and management of asthma. 2007. Available from: URL: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>.
112. Nicolaou N, Siddique N, Custovic A. Allergic disease in urban and rural population: increasing prevalence with increases urbanization. *Allergy* 2005;60:1357-60.
113. Nilsson L, Kjellman NI, Bjorksten B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998;152:734-8.
114. Noakes PS, Holt PG, Prescott SL. Maternal smoking in pregnancy alters neonatal cytokines responses. *Allergy* 2003;58:1053-8.

115. Nurmatov U, Devereux G, Sheikh. Nutrients and food for primary prevention of asthma and allergy: systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:724-33.
116. 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 Gambia communities. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1672-8.
117. 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.
118. Ogden NS, Bielory L. Probiotics: a complementary approach in the treatment and prevention of pediatric atopic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:179-84.
119. Pali-Schöll I, Renz H, Jensen-Jarolim E. Update on allergies in pregnancy, lactation and early childhood. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:1012-21.
120. Pastorino AC, Rimazza RDC, Lenone C, Castro AP, Solé D, Jacob CMA. Risk Factors for Asthma in Adolescents in a Large Urban Region of Brazil. *J Asthma* 2006;43:965-700.
121. Patel MM, Miller R. Air pollution and childhood asthma: recent advances and future directions. *Curr Opin Pediatr* 2009;21(2):235-42.
122. Paunio M, Heinonen OP, Virtanen M, Leinikki P, Patja A, Peltola H. Measles history and atopic diseases: a population-based cross-sectional study. *JAMA* 2000;283:343-6.

123. Pearce N, Pekkanen J, Beasley R. How much asthma is really attributable to atopy. *Thorax* 1999;54:268-372.
124. Pelosi U, Porcedda G, Tiddia F, Tripodi S, Tozzi AE, Panetta V, et al. The inverse association of salmonellosis in infancy with allergic rhinoconjunctivitis and asthma at school-age: a longitudinal study. *Allergy* 2005;60:626-30.
125. Pereira UM. A relação de fatores de risco ambientais e familiares com sibilância em escolares da cidade de Uruguaina, RS. [Dissertação]. Porto Alegre: PUCRS; 2006.
126. Peroni DG, Piacentini GL, Alfonsi L, Zerman L, Di Blasi P, Visona G, et al. Rhinitis in pre-school children: prevalence, association with allergic diseases and risk factors. *Clin Exp Allergy* 2003;33:1349-54.
127. Perzanowski MS, Miller RL, Tang D, Ali D, Garfinkel RS, Chew GL. Prenatal acetaminophen exposure and risk of wheez at age 5 years in urban, low income cohort. *Thorax* 2010;65:118-23.
128. Pinto LA, Stein RT, Kabesch M. Impact of genetic in childhood asthma. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:(4 Suppl):S68-75.
129. Platts-Mills TA, Vervloet D, Thomas WR, Aalberse RC, Chapman MD. Indoor allergens and asthma: report of the Third International Workshop. *J Allergy Clin Immunol* 1997;100:2-24.
130. Porto Neto AC, Annes R, Wolf N, Klein A, Santos FC, Dullius J, et al. Prevalence and severity of asthma, rhinitis, and atopic eczema in 13- to 14- year-old schoolchildren from southern Brazil. *Allergy, Asthma, and Clinical Immunology* 2006;2:3-10.

131. Queiroz RM, Sarinho SW, Sarinho ESC, Ximenes RAA. Relationship between BCG scar size and asthma in children? *Indian Pediatr* 2004;41:916-21.
132. Ramsey C, Celedón C. The hygiene hypothesis and asthma. *Cur Opin Pulm Med* 2004;11:14-20.
133. Rebordosa C, Kogevinas M, Sorensen HT, Olsen J. Pre-natal exposure to paracetamol and risk of wheezing and asthma in children: a birth cohort study. *Int J Epidemiol* 2008;37:583-90.
134. Rehan VK, Asotra K, Torday JS. Effects of smoking on developing of lung: insights from biologic model for lung development, homeostasis, and repair. *Lung* 2009;187(5):281-9.
135. Riedler J, Eder W, Oberfeld G, Schreuer M. Austrian children living on a farm have less hay fever, asthma and allergic sensitization. *Clin Exp Allergy* 2000;30:194-200.
136. Ring J, Krämer U, Schäfer T, Behrendt H. Why are allergies increasing? *Curr Opin Immunol* 2001;13:701-708.
137. Rizzo MC, Naspitz CK, Fernandez-Caldas E, Lockey RF, Mimica I, Sole D. Endotoxin exposure and symptoms in asthmatic children. *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:121-6.
138. Robinson CL, Baumann LM, Romero K, Combe JM, Gomez A, Gilman RH, et al. Effect of urbanization on asthma, allergy and airways inflammation in a developing country setting. *Thorax* 2011;66:1051-7.

139. Rodríguez A, Vaca M, Oviedo G, Erazo S, Chico ME, Teles C, et al. Urbanisation is associated with prevalence of childhood asthma in diverse, small rural communities in Ecuador. *Thorax* 2011; 66:1043-50.
140. Romagnini S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:399-408.
141. Round JL, Mazmanian SK. The gut microbiota shapes intestine immune response during health and diseases. *Nature Rev Immunol* 2009;9:213-23.
142. Salvi H. Health effects of ambient air pollution in children. *Paediatr Resp Rev.* 2007;8:275-80.
143. Scrivener S, Yemanerberhan 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.
144. Sepp E, Julge K, Vasar M, Naaber P, Bjorksten B, Mikelsaar M. Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. *Acta Paediatr* 1997;86:956-61.
145. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, Barker DJ, Heyes CB, Shiell AW, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *Lancet* 1996;347:1792-6.
146. Shaheen SO, Sterne JA, Songhurst CE, Burney PG. Frequent paracetamol use and asthma in adults. *Thorax* 2000;55(4):266-70.
147. Shaheen SO, Newson RB. The ALSPAC study Team, et al. Paracetamol use in pregnancy and wheezing in early childhood. *Thorax* 2002; 57:958-63.

148. Shaheen S, Potts J, Gnatiuc L, Kowalski ML, Joos G, van Zele T, et al. Selenium and Asthma Research Integration Project; GA2LEN. The relation between paracetamol use and asthma: a GA2LEN European case-control study. *Eur Respir J* 2008; 32(5):1231-6.
149. Shirakawa T, Enomoto T, Shimazu S, Hopkin JM. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. *Science* 1997;275:77-9.
150. Shirtcliffe P, Weatherall M, Beasley R. International Study of Asthma and Allergies in Childhood. An inverse correlation between estimated tuberculosis notification rates and asthma symptoms. *Respirology* 2002;7:153-5.
151. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, Lundberg F, Sigurbergsson F, Kjellman B. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:137-41.
152. Solé D, Vanna AT, Yamanda E, Rizzo MCV, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:376-82.
153. Solé D, Yamada E, Vana AT, Werneck G, Freitas de LS, Sologuren MJ, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): Prevalence of Asthma – Related Symptoms Among Brazilian Schoolchildren – *J Invest Allergol Clin Immunol* 2001;11:123-8.
154. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-5.

155. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. ISAAC – Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006; 82:341-6.
156. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TAE, Cogswell JJ. Exposure to house-dust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. A prospective study. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.
157. Stein RT, Holberg CJ, Sherril D, Wright AL, Morgan WJ, Taussing 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.
158. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. Respiratory syncytial virus in early bronchiolitis in infancy and allergy by age 13. *Lancet* 1999;354:541-5.
159. Strachan DP. Hay fever, hygiene, and household size. *BMJ* 1989;299:1259-60.
160. Strachan D, Butland B, Anderson R. Incidence and prognosis of asthma and wheezing illness from early childhood to age 33 in a national British cohort. *Br Med J* 1996;312:1195-9.
161. Strachan D, Sibbald B, Weiland S, Ait-Khaled N, Anabwani G, Anderson HR, et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of allergic rhinoconjunctivitis in children: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). *Pediatr Allergy Immunol* 1997;8:161-76.

162. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy* 1997;27:235-6.
163. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and childhood asthma: longitudinal and case-control studies. *Thorax* 1998;53:204-12.
164. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of “hygiene hypothesis”. *Thorax* 2000;55(Suppl 1):S2-S10.
165. Schram D, Doekes G, Boeve M, Douwes J, Riedler J, Ublagger E, et al. Bacterial and fungal components in house dust of farm children, Rudolf Steiner school children and reference children – PARSIFAL study. *Allergy* 2005;60:611-8.
166. Subbarao P, Mandhane MD, Sears Malcolm MB. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ* 2009;181(9):E181-E188.
167. Svanes C, Jarvis D, Chin S, Burney P. For European Community Respiratory Health Survey. Childhood environment and adult atopy: Results from European Community Respiratory Health Survey. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:415-20.
168. Taussing L, Wright A, Holberg J, Halonen M, Morgan W, Martinez DF. Tucson Children’s Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:661-75.
169. Tepper R, Morgan W, Cota K, Wrigth A, Taussong L. Physiologic growth and development lung during the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1988;134:513-9.

170. Thavagnanam S, Fleming J, Bromley A, Shields MD, Cardwell CR. A meta-analysis of the association between Caesarean section and childhood asthma. *Clin Exp Allergy* 2008;38:629-33.
171. Tollánés M, Moster D, Daltveit A, Irgens LM. Cesarean section and risk of severe childhood asthma: a population-based cohort study. *J Pediatr* 2008;153:112-6.
172. Tsai CH, Huang JH, Hwang BF, Lee YL. Household environmental tobacco smoke and risk of asthma, wheeze and bronchitic symptoms among children in Taiwan, *Respiratory Research* 2010;11:1-10.
173. van Den Akker-van Marle ME, Bruil J., Detmar SB. Evaluation of cost disease: Assessing the burden to society of asthma in children in European Union. *Allergy* 2005;60:140-9.
174. van Den Biggelaar AH, van Ree R, Rodrigues LC, Lell B, Deelder AM, Kremsner PG, et al. Decrease atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000;356:1723-7.
175. van Hertezen LC, Haahtela T. Asthma and atopy – the price of affluence? *Allergy* 2004;59:124-37.
176. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:95-101.

177. von Ehrenstein OS, von Mutius E, Illi S, Baumann L, Bohm O, von Kries R. Reduced risk of hay fever and asthma among children of farmers. *Clin Exp Allergy* 2000;30:187-93.
178. von Mutius E, Martinez FD, Fritzscher C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Skin test reactivity and number of siblings. *BMJ* 1994;308:692-5.
179. von Mutius E, Martinez FD, Fritzscher C, Nicolai T, Reitmeir P, Thiemann HH. Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. *Am J Resp Crit Care Med* 1994;149:358-64.
180. von Mutius E, Pearce N, Beasley R, Cheng S, Ehrenstein O, Björkstén B, et al. International patterns of tuberculosis and the prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and eczema. *Thorax* 2000;55:449-53.
181. von Mutius E, Rondon K. Living on a farm: impact on asthma induction and clinical course. *Immunol Allergy Clin North Am* 2008;28:631-47.
182. Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1997;99:763-9.
183. Weiland SK, Björkstén B, Brunekreef B, Cookson WOC, von Mutius E, Strachan DP and ISAAC Phase II Study Group. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;24:406-12.
184. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N. ISAAC Phase one Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med* 2004;61:609-15.

185. Weinberg EG. Urbanization and childhood asthma: an African perspective. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:224-31.
186. Weinmayr G, Weiland KS, Björkstén B, Brunekreef B, Büchele G, Cookson WO, et al. and the ISAAC Phase Two Study Group. Atopic sensitization and the International Variation of Asthma Symptoms Prevalence in Children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;176:565-74.
187. Weinmayr G, Forastiere F, Weiland SK, Rzehak T, Abramidze T, Annesi-Maesano I, et al., and the ISAAC Phase Two Study Group.- International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitization to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008;32:1250-61.
188. William H, Robinson C, Steward A, Ait-Khaled N, Anabwan G, Anderson R, et al. World variation in the prevalence of symptoms of atopic eczema in the international study of asthma and allergies in childhood. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:125-38.
189. Wright AL, Holberg CJ, Taussing LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax* 2001;56:192-7.
190. Xu B, Pekkanen J, Hartikainen AL, Järvelin MR. Caesarean section and risk of asthma and allergy in adulthood. *J Allergy Clin Immunol.* 2001;107:732-3.
191. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the Written Questionnaire (Eczema Component) and prevalence of Atopic Eczema among Brazilian Children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:34-41.

192. Yazdanbakhsh M, Kresmer P, van Ree R. Allergy, Parasites, and the Hygiene Hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.

193. 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.

ARTIGO I

Submetido ao *Journal of Tropical Pediatrics*

Fatores de risco para asma em escolares em uma cidade do sul do Brasil

Arnaldo Carlos Porto Neto MD, MSc¹, Dirceu Solé MD, PhD², Vânia N. Hirata MSc³, Sérgio Saldanha Menna Barreto MD, PhD⁴, Juliane Dal Magro⁵, Henrique Bordin Schimidt⁵

¹*Unidade de Pesquisa Clínica – Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Rio Grande do Sul (RS)
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS*

²*Professor Titular e Livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo (SP)*

³*Epidemiologista do Grupo de Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.*

⁴*Professor Titular de Clínica Médica e Chefe do setor de Pneumologia no HCPA – UFRGS.*

⁵*Acadêmicos do curso de Medicina, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS.*

Os autores afirmam que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética Pesquisa em Ética da UFRGS, sob protocolo nº 12878.

Endereço para correspondência:

Arnaldo Carlos Porto Neto

Rua Gabriel Bastos, 110

CEP: 99020-100

Passo Fundo, RS

Fone/fax: (54) 3312-2714

E-mail: acpn.cada@gmail.com

Palavras-chave: asma, atopia, crianças, epidemiologia, fator de risco, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).

Resumo

Introdução: a variação da prevalência de asma pelo Brasil sugere que diferentes fatores ambientais podem ser relevantes para a etiologia dessa doença. **Objetivo:** determinar a prevalência e fatores de risco para asma em crianças escolares de oito a doze anos de idade, residentes da área urbana de Passo Fundo, Rio Grande do Sul. **Métodos:** estudo transversal, realizado em alunos de escolas públicas e particulares. Os pais ou responsáveis de uma amostra representativa dessa população responderam a um questionário escrito (QE) do International Study of Asthma Allergies in Childhood (ISAAC). Um questionário complementar (QC) abordou fatores de risco pessoais, familiares e ambientais. Um subgrupo foi aleatoriamente selecionado para realizar testes com aeroalérgenos padronizados e protozoários. **Resultados:** a prevalência de asma ativa foi de 31,2% e de asma alguma vez na vida, de 16,3%. Fatores de risco independentes associados à asma foram: bronquiolite antes dos dois anos de idade, rinite atual, parto prematuro, compartilhar quarto no primeiro ano de vida, atopia, uso de paracetamol mais de doze vezes ao ano, uso de antibióticos até os seis meses de vida, asma materna, gato dentro de casa no primeiro ano de vida. **Conclusões:** a prevalência de asma ativa foi superior à encontrada em estudos do ISAAC fase II. Os fatores de risco associados à asma em crianças de Passo Fundo foram semelhantes aos observados em outros estudos, chamando atenção a história familiar de asma e pessoal de atopia, assim como as infecções no primeiro ano de vida.

Introdução

A asma é um problema de saúde pública mundial, afetando indivíduos de todas as idades. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se que aproximadamente 300 milhões de pessoas em todo mundo sofram dessa doença. A prevalência da asma tem aumentado, nas últimas décadas, em crianças que vivem em países industrializados e em desenvolvimento¹. Esse aumento pode estar relacionado a mudanças ambientais associadas a uma maior urbanização e à aquisição de um “estilo de vida mais moderno”¹.

Evidências apontam para a redução na prevalência de asma na América do Norte e no Oeste Europeu, particularmente na faixa etária de treze a quatorze anos^{1,2}. Por outro lado, o aumento na prevalência de sintomas na África, na América Latina e em algumas partes da Ásia indica que o ônus social e econômico global da asma continua a crescer^{1,2}. Na América Latina, países como Costa Rica, Peru e Brasil apresentam as maiores taxas de prevalência de asma do mundo³.

No Brasil, o projeto ISAAC fase III pesquisou 58.144 escolares na faixa etária de treze a quatorze anos e 23.422 na de seis a sete anos. A prevalência média de asma ativa foi de 19%, variando de 12,3% a 30,5%. Na faixa de seis a sete anos de idade, a prevalência média de asma ativa foi de 24,3%, variando de 17,2% a 31,2%⁴. Um estudo realizado em adolescentes de treze a quatorze anos em Passo Fundo (RS) demonstrou que a prevalência de asma ativa foi de 20,5% e de asma alguma vez na vida, de 14,5%⁵.

Dessa forma, as alterações no estilo de vida de diferentes populações ao redor do mundo poderiam explicar a crescente prevalência de asma e suas taxas variáveis em diferentes comunidades. Entretanto, a asma é uma doença multifatorial, sendo essenciais para o seu desenvolvimento a suscetibilidade genética e a exposição a fatores ambientais. Fatores de risco associados com a gênese da asma são reconhecidos: história familiar de alergias,

poluição em ambientes internos e externos, exposição passiva ao fumo, alimentação, exposição a aeroalergênicos, infecções, quantidade de irmãos mais velhos, parto prematuro, baixo peso ao nascer e exposição a animais de estimação⁶. Portanto, estudos epidemiológicos em populações diferentes são importantes para confirmar essas associações e para identificar demais correlações possíveis.

Este estudo objetiva investigar a prevalência e fatores de risco associados à asma em escolares de oito a doze anos de idade, residentes em Passo Fundo, uma cidade de dimensões médias, clima temperado, *status* socioeconômico médio, baixa mortalidade infantil, comparada a países desenvolvidos.

Casuística e método

Estudo transversal realizado em alunos matriculados em trinta escolas públicas e particulares, moradores da zona urbana da cidade de Passo Fundo, RS. Os dados das escolas foram fornecidos pelas Secretarias Estadual e Municipal de Educação. As instituições foram escolhidas por sorteio aleatório sistemático, de um total de 75 escolas de ensino fundamental.

Passo Fundo, localizado no norte do estado do Rio Grande do Sul (latitude sul 28° 03' 25''; longitude oeste 51° 50' 17''), tem população estimada de 186.000 habitantes (98% vivendo em área urbana), predominantemente caucasiana (88%), descendentes de europeus (portugueses, italianos, alemães) e com uma renda per capita anual de R\$19.887,00 (~U\$9.900,00), conforme dados de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE)⁷. O clima é temperado, com temperatura média anual de 17,5°C, variando entre 8,9°C e 28,3°C e com umidade média do ar de 72%.

Uma amostra representativa de escolares com idades entre oito e doze anos dessa população (n=2003) foi selecionada aleatoriamente, e seus pais ou responsáveis responderam

ao QE e, ainda, ao QC ISAAC fase II⁸, contendo perguntas sobre fatores de risco pessoais, familiares e ambientais. Os questionários, previamente validados em língua portuguesa (cultura brasileira)^{9,10,11}, foram respondidos entre junho e dezembro de 2008.

Dessa população inicial, selecionou-se aleatoriamente um subgrupo (n=878) para análises posteriores. Utilizou-se uma balança digital (Urano UPC 150, Canoas, RS, Brasil), com capacidade de 150 kg e separações de 100 gr, e um estadiômetro portátil (Personal Caprice Sanny, São Bernardo do Campo, SP, Brasil), com escala de 115 cm a 210 cm e resolução em mm, para, respectivamente, pesar e medir esses indivíduos. O índice de massa corporal (IMC)¹² foi, então, calculado.

Testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHIs) foram realizados de acordo com o protocolo ISAAC fase II⁸, com aeroalergênicos padrões (FDA-Allergenic, Rio Janeiro, Brazil). Os seguintes antígenos foram aplicados na pele do antebraço: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria tenuis*, pelo de gato, pólen de gramínea (*Lolium perenne*), barata mix (50% *Periplaneta americana*, 50% *Blattella germanica*). Histamina e solução glicero-salina foram utilizadas como controle positivo e negativo, respectivamente. O TCHI foi realizado na porção volar do antebraço, empregando-se a técnica de puntura¹³, utilizando-se lancetas de metal (ALK-Abelló Hørsholm, Dinamarca) individuais para cada aluno e cada substância testada. Após 15 minutos, foi feita a leitura dos testes, avaliando-se o diâmetro médio da pápula induzida. Considerou-se positivo quando o diâmetro da pápula foi ≥ 3 mm após a subtração do controle negativo⁸.

Amostras de fezes foram coletadas com espátulas de madeira, em dias alternados, pelos pais ou responsáveis para a análise protoparasitológica, sendo armazenadas em potes plásticos de 80 ml com tampa de rosca. Conservantes foram adicionados (30 ml; MIF modificado New Prov; Pinhais, Paraná, Brasil). Todas as amostras foram devidamente etiquetadas com o nome do aluno, o nome da escola e o código do sujeito na pesquisa. As

amostras foram armazenadas em casa (sob refrigeração) e, posteriormente, recolhidas e encaminhadas ao laboratório pelo investigador. A análise das fezes foi realizada no Laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de Passo Fundo. O método utilizado para esses exames foi o de Hoffman et al¹⁴.

Definições

Asma atual foi indicada com base na resposta afirmativa à questão “a criança teve sibilo ou chiado no peito nos últimos doze meses?”¹⁵. Asma ativa foi indicada quando relatado que uma criança teve “sibilo nos últimos doze meses mais asma alguma vez na vida”¹⁶. Asma grave foi indicada para crianças que tiveram “quatro ou mais crises de asma nos últimos doze meses”. Asma grave aguda foi indicada para crianças que “nos últimos doze meses tiveram sibilo grave o suficiente para limitar a fala a apenas uma ou duas palavras por vez entre respirações”. Atopia foi indicada quando qualquer dos antígenos testados induziu pápula com um diâmetro ≤ 3 mm após a subtração do controle negativo⁸. Infecção por geohelmintos foi indicada quando exames parasitológicos de fezes demonstraram a presença de ovos ou larvas. Bairro pobre foi classificado pelo uso da resposta “a família morava em uma área suburbana com poucos parques e jardins”¹⁷. Casa úmida foi indicada com base na resposta afirmativa à questão “a casa da criança tem ou tinha manchas de umidade nas paredes ou no teto?”. Morar em uma rua com tráfego intenso de caminhões foi indicado pela resposta afirmativa à questão “com que frequência caminhões passam pela rua em que você mora, em dias de semana? (Frequentemente, ao longo do dia e/ou quase o dia inteiro)”.

Análise estatística

As análises foram realizadas empregando-se o programa estatístico SPSS 18.0 (SPSS Inc. 2009. PASW Statistics for Windows, Versão 18.0. Chicago: EUA). As diferenças entre as proporções foram avaliadas pelo teste Qui-Quadrado para heterogeneidade e, quando necessário, pelo teste exato de Fischer. Para medir a magnitude do efeito, foi calculado o Odds ratio (OR) e o intervalo de confiança (IC) de 95% (IC 95%) por regressão logística simples e múltipla.

Os fatores identificados pela análise univariada com $p < 0,2$ foram introduzidos na análise de regressão logística multivariada com método de seleção de variáveis por *Backward Stepwise*, considerando-se $p < 0,10$, para que as variáveis permanecessem no modelo. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Todos os pais ou responsáveis forneceram a assinatura de um termo de consentimento informado, e este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS em Porto Alegre, RS.

Resultados

Os QEs e os QCs foram completados e devolvidos por 66,7% (2.003/3.000) dos pais ou responsáveis dos escolares; destes escolares, 1.000 (49,99%) foram autorizados, também pelos pais ou responsáveis, a realizar TCHI, exame parasitológico de fezes e exames clínicos (segunda fase do estudo). No dia do exame, 122 alunos recusaram-se a realizar os TCHIs e foram excluídos do subgrupo, finalizado com total de 878 escolares. Esse subgrupo foi representativo da amostra total (Tabela 1). A média de idade foi de $9,9 \pm 0,9$ anos, sendo a maioria meninas (57,1%).

Desse subgrupo, 49% foram amamentados por mais de seis meses e 14% nasceram de parto prematuro. Aproximadamente 25% das mães fumaram durante o primeiro ano de vida da criança, ou eram fumantes, e 15% delas fumaram durante a gravidez (dado não demonstrado). Cerca de 31% das crianças viviam em bairros pobres e em torno de 25% moravam em uma casa úmida (Tabela 1). Em relação à renda familiar, 171 (20%) delas pertenciam a famílias que ganhavam até um salário mínimo (SM) vigente no período da análise e 111 (13%) a famílias cuja renda era superior a cinco SMs (dado não demonstrado). Aproximadamente 16% dos escolares estavam acima do peso ideal para a idade, e 12,3% destes eram obesos.

Entre a amostra total de escolares, a prevalência de asma atual foi de 31,2%, de 16,4% de asma alguma vez na vida, e de 12,4% de asma ativa. Asma grave se apresentou em 7,5% dos escolares, 6% tiveram crises graves de asma ao ponto de terem problemas na fala e 14% tiveram sibilos com exercícios físicos (Tabela 1). Dos escolares do subgrupo, 55,5% (487/878) foram avaliados como atópicos, independentemente de serem asmáticos ou não (Tabela 1); destes, 411 (84,4%) eram polissensibilizados (dado não demonstrado).

Os escolares com asma atual, em sua maioria, eram atópicos (70,2%), e somente 9%, monossensibilizados. Da mesma maneira, a maioria dos escolares com asma ativa também era atópica (83,1%; OR = 3,16; IC 95% = 4,40-7,60; $p < 0,001$). Além disso, os asmáticos atópicos apresentaram asma mais grave em comparação aos asmáticos não atópicos (OR = 2,39; IC 95% = 2,60-7,60; $p = 0,009$).

As crianças com asma atual (77%) tinham sintomas de rinite atual, e 47% daqueles com rinite atual tinham asma atual (OR = 2,7; 95% IC = 2,0-3,7; $p < 0,001$) (Tabela 3).

Dos escolares com asma atópica, 95% tinham TCHI positivo para ácaros da poeira doméstica (*D. pteronyssinus* e *D. farinae*); 57,5% para pólen de gramínea (*L. perenne*), 31% para barata mix ou pelo de gato; 12,8% para *Alternaria tenuis*.

Apenas 15% dos escolares avaliados estavam parasitados por protozoários ou helmintos (Tabela 2). Os infectados por *Ascaris lumbricoides* apresentavam risco menor de ser atópicos (OR = 0,41; IC 95% = 0,23-0,71; p=0,001). Mesmo fato foi observado para outros helmintos (OR = 0,56; IC 95% = 0,34-0,91; p=0,016).

A análise bivariada demonstrou uma associação entre asma atual e histórico de asma, rinite e eczema materno, asma e rinite paterna, bronquiolite nos primeiros dois anos, dividir quarto no primeiro ano de vida, presença de gato doméstico no primeiro ano de vida, morar em uma casa úmida no primeiro ano de vida, usar paracetamol doze vezes ou mais por ano, usar antibióticos com menos de seis meses de idade, morar em uma rua com tráfego intenso de caminhões, rinite atual, parto prematuro, ter rinite induzida por pólen (febre do feno), eczema atual e atopia (Tabela 3).

Na análise multivariada, permaneceram como fatores de risco independentes para asma ativa: bronquiolite com menos de dois anos de idade, rinite atual, parto prematuro, dividir quarto no primeiro ano de vida, usar paracetamol doze vezes ou mais por ano, usar antibióticos nos primeiros seis meses de vida, asma materna e gato doméstico no primeiro ano de vida (Tabela 4).

Discussão

O objetivo do presente estudo consistiu em determinar a prevalência de asma e sintomas relacionados, assim como identificar fatores de risco associados à asma em escolares de oito a doze anos residentes na cidade de Passo Fundo, RS, Brasil.

A prevalência de asma ativa na presente investigação foi superior à encontrada no estudo do ISAAC fase II, realizado em 22 países¹⁸, que aplicou o mesmo método. A prevalência de asma atual neste estudo também ficou acima dos valores médios nacionais

obtidos (ISAAC fase III)⁴ e, aproximadamente, 50% acima da encontrada em um estudo realizado em Passo Fundo em 2006⁵. No Brasil, o estudo ISAAC fase II foi realizado na cidade de Uruguaiana¹⁷, localizada no oeste do estado do RS, e a prevalência de asma ativa foi de 25,6%, inferior à encontrada em nossa investigação. Nas últimas décadas, Passo Fundo tem sofrido uma forte migração das áreas rurais para a urbana. Atualmente, 98% da população do município residem na área urbana, ocasionando uma alta densidade demográfica (235,29 hab/km²), muito superior à do RS (39,8 hab/km²)⁷. Esse fato concorda com estudos que demonstraram que o aumento na prevalência de asma tem ocorrido em regiões onde há forte migração da zona rural para a urbana¹⁹.

Entre os fatores ambientais, a sensibilização alérgica aos ácaros da poeira doméstica tem sido amplamente implicada como um importante fator de risco associado à asma em crianças^{20,21}. Pastorino et al.²², em estudo realizado em São Paulo, observaram que 49,4% dos adolescentes entre treze e quatorze anos de idade tinham TCHI positivo a pelo menos um alérgeno. Por sua vez, Pereira et al.¹⁷ encontraram uma baixa taxa de sensibilização atópica (13%) e alta prevalência de asma não atópica (79%). No presente estudo, ao contrário, 55,5% dos escolares eram atópicos, independentemente de serem asmáticos ou não, e os que tinham asma ativa (70,2%) eram atópicos e polissensibilizados.

Weinmayr G et al.¹⁸, em publicação recente do ISAAC fase II, demonstraram que a sensibilização atópica relacionada a sintomas de asma ativa está fortemente associada à renda per capita nacional. Países com renda per capita ≥ 9.200 dólares americanos mostraram associação mais forte entre asma e TCHI positivo. No estudo de Pereira et al.¹⁷, foram avaliados apenas escolares de bairros pobres, diferentemente deste estudo, no qual foram avaliados indivíduos de todas as classes.

Estudos epidemiológicos demonstram que a asma e os fenótipos clínicos a ela associados, tais como níveis de IgE sérica elevada, hiper-reatividade brônquica e atopia,

tendem a se concentrar em famílias e que o risco de desenvolver asma na criança está relacionado à presença da doença nos pais²³. Contudo, além do componente genético, é necessário existir ambiente favorável para expressão da doença²⁴.

A presença de asma materna tem um maior impacto no desenvolvimento subsequente de asma atópica em seus descendentes do que uma história de asma paterna²⁵. Diversos mecanismos foram propostos para justificar essa forte associação. Além dos genéticos, outros fatores podem contribuir para a suscetibilidade, incluindo o ambiente compartilhado pré e pós-natal, a transferência, através da placenta e do leite materno, de alérgenos, de anticorpos IgG₄ e de citocinas do tipo Th2²⁶. Em nosso estudo, observou-se uma associação significativa entre asma materna e risco de ter asma entre oito e doze anos de idade, corroborando o papel da transmissão hereditária da doença.

Exposição a animais dentro de casa como fator de risco ou de proteção para asma é alvo de controvérsia na literatura. A exposição a gatos domésticos pode ser um fator de risco para asma²⁷, e há dados sugerindo que a sensibilização precoce está associada com asma mais grave²⁸. No presente estudo, a exposição a gato doméstico no primeiro ano de vida, e não a cães, foi significativamente associada a asma ativa em crianças entre oito e doze anos de idade.

Estudos epidemiológicos têm, consistentemente, mostrado que asma e rinite estão fortemente associadas e que rinite alérgica é fator de risco para o desenvolvimento de asma²⁹. Solé et al.³⁰, em estudo realizado em São Paulo utilizando o protocolo do projeto ISAAC fase III, demonstraram que rinite alérgica associada a eczema é um fator de risco maior para asma do que doenças isoladas. Na presente investigação, ter rinite proporcionou um risco duas vezes maior de ter asma (OR = 2,7; IC 95% = 2,0-3,7).

O parto prematuro é outro fator que vem sendo associado com sintomas de asma ou de outras doenças pulmonares³¹. Assim como observado por outros autores³², o parto prematuro, e não o baixo peso ao nascer, esteve significativamente associado a um maior risco para asma.

Outro importante fator de risco para asma descrito em muitos estudos consiste nas infecções virais do trato respiratório inferior nos primeiros anos de vida³³. Na presente investigação, ter tido bronquiolite nos primeiros dois anos de vida foi um forte fator de risco para sintomas de asma posteriores, entre oito e doze anos de idade (OR = 4,2).

Viés de memória ou erro de classificação pode ter ocorrido neste estudo. Entretanto, nossos resultados concordam com um estudo realizado recentemente em uma população semelhante. Pereira et al.¹⁶ constataram ser a bronquiolite antes dos dois anos de idade um fator de risco para sibilância nos últimos doze meses entre os dez anos de idade (OR_{ajustado} = 4,7) e para asma atual (“sibilos nos últimos doze meses” + “asma alguma vez na vida”) para o mesmo grupo de indivíduos (OR_{ajustado} = 14,5).

Estudos demonstram uma associação entre o uso de paracetamol e asma^{34,35,36}, a qual tem sido descrita tanto em adultos como em crianças com a doença. O frequente uso de paracetamol pode influenciar no desenvolvimento de asma por reduzir os níveis de glutatona na mucosa das vias aéreas inferiores, desviando o balanço oxidativo/não oxidativo em benefício do primeiro segmento, favorecendo o processo inflamatório nesses locais³⁵. No presente estudo, houve uma forte associação entre o uso de paracetamol mais de doze vezes ao ano e asma atual (OR = 2,0). Contudo, esses dados devem ser vistos com cautela, pois outros analgésicos e anti-inflamatórios não foram investigados. Além disso, sendo essas medicações muito prescritas para quadros febris com infecções virais, não é possível afirmar se o paracetamol é um fator de risco ou apenas um marco para asma.

Uso de antibióticos nos primeiros meses de vida tem sido associado a sibilância precoce e asma^{36,37,38,39}. Um mecanismo sugerido para essa associação é a estimulação

imunológica decorrente de mudanças na flora intestinal³³. Kummeling et al.³⁷, porém, não encontraram nenhum aumento coincidente com eczema ou atopia, a despeito do aumento na taxa de sibilância, o que poderia contra-argumentar esse mecanismo. Por outro lado, Droste et al.³⁸ constataram forte associação entre o uso de antibióticos no primeiro ano de vida e asma, bem como com eczema e febre do feno, mas somente em crianças com antecedentes atópicos. A relação entre uso de antibióticos nos primeiros meses de vida e asma é ambígua, pois o maior uso de antibióticos pode representar, também, um marcador para maior número de infecções (virais) nesta faixa etária em crianças com uma constituição asmática. Assim, o uso de antibióticos pode agir como um viés de confusão³⁹. No presente estudo, verificou-se uma associação entre asma e uso de antibióticos somente nas crianças que receberam antibióticos nos primeiros seis meses de vida ($OR_{ajustado} = 1,94$).

A hipótese da higiene aponta o efeito protetor de famílias numerosas, com muitas crianças convivendo no mesmo ambiente e, muitas vezes, compartilhando a mesma cama⁴⁰. Esse ambiente pode favorecer as infecções virais e aumentar a exposição a endotoxinas, de modo a proteger a criança da sensibilização a aeroalérgenos, asma e rinite⁴⁰. Em estudo de caso-controle, Cardoso et al.⁴¹ analisaram os fatores de risco ou proteção para doenças respiratórias relacionados ao número de pessoas que dormiam no quarto da criança. Ficou demonstrada uma relação inversa entre o número de pessoas no quarto e a frequência de asma (proteção). Por outro lado, no presente estudo, compartilhar o quarto no primeiro ano de vida foi fortemente associado a asma ($OR = 1,80$).

A presente investigação tem suas limitações. Trata-se de estudo transversal realizado com questionários respondidos pelos pais ou responsáveis em suas casas, o que pode ter gerado viés de memória ou de confusão. Para alguns pais, sua habilidade em interpretar as questões pode ter sido limitada, pois aproximadamente 40% relataram ter menos de oito anos de escolaridade, tendo a maior parte destes completado apenas os estudos primários.

Entretanto, conforme recomendado pelo projeto do ISAAC, nossa amostra foi muito abrangente, atingindo praticamente todas as camadas socioeconômicas. Além disso, a distribuição dos colégios foi bem equilibrada, abarcando as diversas regiões da cidade.

Concluindo, o presente estudo mostrou que a prevalência de asma e sintomas relacionados a asma foi alta em Passo Fundo, RS. O fenótipo asma atópica foi o mais prevalente nessa população. História materna de asma e atopia foram fatores de risco significantes para asma ativa entre oito e doze anos de idade. Independentemente disso, ter tido bronquiolite até os dois anos de vida foi um fator de risco para consequente asma nessa mesma faixa etária.

Maiores estudos longitudinais, bem como um ensaio de prevenção primário são necessários para fornecer mais evidências acerca da causa da asma infantil no Brasil.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2005;59:469-478.
2. Anadan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, et al. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152-167.
3. Chong Neto H, Rosario NA, Solé D. Asthma and Rhinitis in South America: How different they are from other parts of world. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:62-67.
4. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes I, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006;84(5):341-346.
5. Porto Neto AC, D’Agostini RA, Menna Barreto SM, et al. Prevalence and Severity of Asthma, Rhinitis and Atopic Eczema in 13- to 14-year-old Schoolchildren from Southern Brazil. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2006;2:3-10.
6. Palvo F, Toledo EC, Menin AMCR, et al. Risk Factors of Childhood Asthma in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics* 2008;54:253-257.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). <http://www.Ibge.gov.br> (14 August 2012, date last accessed).
8. Weiland SK, Björkstén B, Brunekeff B, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;406-12.
9. Solé D, Vanna AT, Yamada E, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:376-82.

10. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:95-101.
11. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood; Validation of Written Questionnaire (Eczema component) and prevalence of Atopic Eczema among Brazilian Children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:34-41.
12. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-64.
13. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-212.
14. Hoffman WA, Pons JA, Janer JL. Sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J Publ Hlth* 1934;9:283-98.
15. Ascher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Resp J* 1995;8:483-91.
16. Brown NJ, Downs SH, Xuan W, et al. Child asthma and housing design. *ISAAC Newsletter Doc 066*, may 1996.
17. Pereira UM, Sly PD, Pitrez PM, et al. Non atopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J* 2007;29:1154-60.
18. Weinmayr G, Weiland S, Björkstén, B et al. Atopic sensitization and the International Variation of Asthma Symptoms Prevalence in Children. *Am J Respi Crit Care Med* 2007;176:565-74.
19. Asher IM. Urbanisation, asthma and allergies. *Thorax* 2011;66:1025-6.
20. Sporik R, Holgate S, Platts-Mills TAE, et al. Exposure to house dust mite (der p1) and development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.

21. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al. Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:665-662.
22. Pastorino AC, Rimazza R, Leone C, et al. Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil. *J Asthma* 2006;43:695-700.
23. Dold S, Wjst M, Von Mutius E, et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992;67:1018-22.
24. von Mutius E. Environmental predictor of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
25. Liu C-A, Wang C-L, Chuang H, et al. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not maternal total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:899-904.
26. Arruda LK, Solé D, Baena-Cagnani C, et al. Risk factor for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2005;5:153-59.
27. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392-97.
28. Melen E, Wickman N, Nordvall SL, et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
29. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63(Supp 86):9-89.
30. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, et al. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-25.
31. Tang EA, Matsui E, Wiesch D, et al. Epidemiology of asthma and allergic diseases. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al (Eds.). *Adkinson: Middleton's Allergy Principles & Practice*. 7th ed. St Louis: Mosby Elsevier;2009. p. 715-67.

32. Brooks AM, Byrd RS, Weitzamnn M, et al. Impact of low birth weight on early childhood asthma in United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:401-6.
33. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
34. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma: prevalence and severity. *Pediatrics* 2011;128:1106-10.
35. Farquhar H, Steward A, Mitchell E, et al. The role of paracetamol in pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:32-41.
36. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ* 2009;181:E181-E190.
37. Kummeling I, Stelma FF, Dagniele PC, et al. Early life exposure to antibiotics and subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2007;119:e225-31.
38. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, et al. Does use of antibiotic in early childhood increase the risk of asthma and allergic diseases? *Clin Exp Allergy* 2000;30:1547-53.
39. Wickens K, Pearce N, Crane J, et al. Antibiotic use in early childhood and development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:766-71.
40. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55(Supp 1):S2-S10.
41. Cardoso Alves MR, Cousen SN, Siqueira Goes LF, et al. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory diseases in young children? *BMC Public Health* 2004;4:19.

Tabela 1. Características demográficas baseadas no QE e QC da amostra total (2003) e da subamostra (878) que realizaram exames parasitológicos de fezes e TCHIs

	Amostra total (n=2003)	Subamostra (n=878)
Gênero masculino	919 (45,9%)	377 (42,9%)
Peso ao nascimento ≥ 2.500 g	1541 (76,9%)	681 (77,6%)
Parto prematuro	299 (15%)	125 (14,2%)
Leite materno ≥ 6 meses	972 (48,5%)	431 (49%)
Tabagismo materno presente	503 (25,4%)	216 (24,6%)
Escolaridade materna ≤ 8 anos de estudo	859 (42,8%)	375 (42%)
Renda familiar ≤ 1 SM	438 (21,8%)	171 (19,5%)
≥ 1 irmão mais velho	1168 (58,3%)	503 (57,3%)
Umidade na casa	470 (24%)	221 (25,7%)
Residência localizada em bairro pobre	612 (31,3%)	275 (31,3%)
Asma materna	227 (11,3%)	101 (11,5%)
Asma paterna	137 (6,8%)	72 (8,2%)
Asma atual	625 (31,2%)	339 (38,6%)
Asma ativa	249 (12,4%)	142 (16,2%)
Asma induzida por exercícios	283 (14,1%)	151 (17,2%)
Asma alguma vez na vida	327 (16,3%)	175 (20%)
Asma grave	149 (7,5%)	86 (8,6%)
Crise de asma aguda grave	113 (5,6%)	64 (7,3%)
Tosse à noite sem gripe	911 (45,5%)	465 (53%)
Bronquiolite ≤ 2 anos	638 (31,2%)	309 (35,1%)
Atopia	NR	487 (55,5%)
Idade em anos	$9,9 \pm 0,9$	$9,8 \pm 0,9$
Sobrepeso	NR	142 (16,2%)
Obeso	NR	108 (12,3%)

NR = Não relatado;

Sobrepeso: $IMC > 85$ e $IMC < 95^{41}$;

Obeso: $IMC \geq 95^{41}$.

Tabela 2. Frequência das diferentes espécies de parasitas intestinais encontradas nos EPFs

Parasita	Frequência
Nenhum parasita	748 (85,2%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	60 (6,8%)
<i>Trichiurus trichiura</i>	2 (0,2%)
<i>Enterobius vermicularis</i>	8 (0,9%)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1 (0,1%)
<i>Hymenolepis nana</i>	6 (0,7%)
<i>Entamoeba coli</i>	8 (0,9%)
<i>Balantidium coli</i>	1 (0,1%)
<i>Endolimax nana</i>	6 (0,7%)
<i>Giardia lamblia</i>	38 (4,3%)

Dados apresentados em n (%), correspondentes à identificação dos parasitas utilizando o método de Hoffman et al.¹⁴

Tabela 3. Fatores de risco associados à presença de asma atual em escolares de oito a doze anos de idade no município de Passo Fundo: análise univariada (n=878)

Fatores	Expostos	Total	% Expostos	OR	IC 95%	p
Parto cesariano	453	876	51,7	1,30	0,99-1,71	0,05
Asma materna	101	874	11,5	2,48	1,63-3,79	<0,001
Rinite materna	354	873	40,5	1,37	1,04-1,81	0,02
Eczema materno	29	874	3,3	2,31	1,09-4,90	0,02
Asma paterna	72	871	8,3	2,40	1,47-3,92	<0,001
Bronquiolite ≤ 2 anos idade	309	878	35,2	4,20	3,14-5,64	<0,001
Compartilhar quarto 1º ano vida	680	875	77,7	1,80	1,27-2,55	<0,001
Presença gato intradomiciliar 1º ano vida	110	873	12,6	1,85	1,24-2,77	0,002
Gato fora de casa 1º ano de vida	162	873	18,5	1,39	0,98-1,96	0,061
Casa úmida 1º ano de vida	209	878	24,0	1,49	1,08-1,96	0,013
Uso de paracetamol $>12\times$ no último ano	430	860	50,0	2,00	1,51-2,64	<0,001
Tráfego intenso de caminhões na rua	471	870	54,1	1,70	1,29-2,25	<0,001
Uso de antibióticos ≥ 6 meses de vida	368	850	43,2	1,94	1,46-2,56	<0,001
IMC ≥ 85	250	876	28,5	1,28	0,99-1,27	0,105
Rinite atual	561	878	63,8	2,73	2,01-3,70	<0,001
Rinite paterna	241	871	27,4	1,46	1,80-1,98	0,013
Parto prematuro	128	875	14,6	1,84	1,27-2,69	0,001

Fatores	Expostos	Total	% Expostos	OR	IC 95%	p
Rinite alérgica polínica (<i>febre do feno</i>)	310	878	35,3	3,33	2,49-4,45	<0,001
Eczema atual	182	878	20,7	1,48	1,06-2,06	0,019
Atopia	238	878	27,1	2,74	2,05-3,66	<0,001
Eczema <2 anos de idade	39	878	44,0	1,50	0,95-2,36	0,08

IC = Intervalo de confiança.

Tabela 4. Fatores de risco associados à presença de asma atual em escolares de 8 a 12 anos de idade no município de Passo Fundo: regressão logística multivariada (n=878)

Fator	OR	IC 95%	p
Bronquiolite ≤ 2 anos de idade	3,11	2,23-4,33	<0,001*
Rinite atual	2,07	1,42-3,0	<0,001*
Parto prematuro	1,60	1,02-2,50	<0,001*
Compartilhar quarto 1º ano de vida	2,03	1,36-3,04	0,001*
Atopia	1,82	1,26-2,50	0,002*
Uso paracetamol >12× no último ano	1,68	1,20-2,31	0,002*
Uso antibiótico ≤ 6 meses vida	1,57	1,13-2,17	0,007*
Asma materna	1,75	1,05-2,87	0,03*
Gato intradomiciliar 1º ano de vida	1,73	1,07-2,78	0,024*

* *Estatisticamente significativa ($p \leq 0,05$);*

IC = Intervalo de confiança.

ARTICLE I

Submitted to *Journal of Tropical Pediatrics*

Risk factors for current asthma in schoolchildren in Southern Brazil

Arnaldo Carlos Porto Neto MD, MSc¹, Dirceu Solé MD, PhD², Vânia N. Hirata MSc³, Sérgio Saldanha Menna Barreto MD, PhD⁴, Juliane Dal Magro⁵, Henrique Bordin Schimidt⁵

¹*Unit Clinical Research – Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Rio Grande do Sul (RS), Post Graduation on Children Health and Adolescent, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS*

²*Professor and Chair of the Division of Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo (SP)*

³*Epidemiologist of the GPPG at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.*

⁴*Professor of Medicine and Chief of the Pneumology Division at the HCPA – UFRGS.*

⁵*Medical Students – Medical School, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS.*

The authors state that the project was approved by the Research Ethics Committee of UFRGS, protocol n. 12878.

Mailing address:

Arnaldo Carlos Porto Neto

Rua Gabriel Bastos, 110

CEP: 99020-100

Passo Fundo, RS

Phone/fax: +55 (54) 3312-2714

E-mail: acpn.cada@gmail.com

Keywords: asthma, atopy, children, epidemiology, risk factor, International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC).

Summary

Background: the prevalence variation of asthma across Brazil suggests that different environmental factors may be relevant to the etiology of this disease. **Objective:** to determine the prevalence and risk factors of asthma in schoolchildren aged 8 to 12 years old from the urban area of Passo Fundo, Rio Grande do Sul. **Methods:** cross-sectional study of students from public and private schools. Parents or guardians from a representative sample of this population answered a written questionnaire (WQ) from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC). A supplementary questionnaire (SQ) was added to address personal, family, and environmental factors. A subgroup was randomly selected to test for standardized aeroallergens and protozoas. **Results:** the prevalence of current wheezing was 31.2%, and prevalence of asthma at some point of life was 16.3%. Independent risk factors associated with asthma were bronchiolitis ≤ 2 years old, current rhinitis, premature birth, sharing a room during the first year of life, atopy, use of paracetamol $>12\times$ per year, use of antibiotics ≤ 6 months of life, maternal asthma, indoor cat during the first year of life. **Conclusion:** the prevalence of current asthma was higher than that seen in the ISAAC phase II study. The risk factors associated to asthma in children from Passo Fundo were similar to factors observed in other studies, in particular a family history of asthma and personal history of atopy, as well as infections during the first year of life.

Introduction

Asthma is a global public health issue, affecting people of all ages. According to the World Health Organization (WHO), around 300 million people worldwide suffer from this disease. Asthma prevalence has increased over the last decades in children living in industrialized and developing countries¹. This increase in prevalence may be related to environmental changes associated with greater urbanization and attainment of a “more modern lifestyle”¹.

Evidence has shown a reduction in the prevalence of asthma in North America and in Western Europe, particularly at the age of 13 and 14 years old^{1,2}. On the other hand, the increase in the prevalence of symptoms in Africa, Latin America, and some parts of Asia indicates that the global social and economic onus of asthma continues to grow^{1,2}. In Latin America, countries such as Costa Rica, Peru, and Brazil have the highest asthma prevalence rates in the world³.

In Brazil, the ISAAC project phase III looked at 58,144 schoolchildren from the ages 13 to 14 years old and 23,422 schoolchildren from the ages 6 to 7 years old. The average prevalence of current asthma was 19%, varying from 12.3% to 30.5%. In the 6- to 7-year-old age group, the average prevalence of current asthma was 24.3%, varying from 17.2% to 31.2%⁴. A study performed in adolescents from 13 to 14 years old in Passo Fundo (RS) showed that the prevalence of current asthma was 20.5% and asthma at some point of life 14.5%⁵.

Thus, alterations in the lifestyle of different population worldwide could explain the growing prevalence of asthma and its varying rates in different communities. However, asthma is a multifactorial disease; genetic susceptibility and exposure to environmental factors are essential condition for its development. Risk factors associated with genesis of

asthma are well known: familiar history of allergies, pollution indoor and outdoor, passive tobacco smoking exposure, diet, exposure to aeroallergens, infections, number of older siblings, premature birth, low birth weight and exposure to pets⁶. Therefore, epidemiological studies in different population are important to confirm these associations and to identify other possible correlation.

This study aims to investigate the prevalence and risk factors associated to asthma in schoolchildren from 8 to 12 years old, living in Passo Fundo, a medium-sized city with temperate climate, medium social economic status, low infant mortality, comparable to developed countries and located north of state of Rio Grande do Sul (RS), in southern Brazil.

Casuistic and methods

A cross-sectional study was performed with students enrolled in 30 public and private schools who were residents in Passo Fundo city. Data from schools were provided by the state and municipal board of education. The institutions were chosen by a systematic random selection from a total of 75 basic education schools.

Passo Fundo, located north of the state of RS (south latitude 28° 03' 25''; west longitude 51° 50' 17''), in southern Brazil, has an estimated population of 186,000 people (98% living in the urban area) who are predominantly (88%) Caucasians and European descents (Portuguese, Italian, German), and who have an annual per capita income approximately US\$9,900.00, according to 2010 data from the Brazilian Institute of Geography and Statistics⁷. The weather is mild, with an annual average temperature of 17.5°C, varying from 8.9°C to 28.3°C, and with an average air humidity of 72%.

A sample (n=2003) of schoolchildren with age 8 to 12 years, their parents or guardians answered the WQ, in addition the SQ ISAAC phase II⁸ had questions about

personal, family, and environmental risk factors. The questionnaires, previously validated in Portuguese (Brazilian culture)^{9,10,11} were answered between June and December of 2008.

From this initial population, a subgroup (n = 878) was authorized for further analysis. A digital scale (Urano UPC 150, Canoas, RS, Brazil) with capacity of 150kg and division of 100gr, and a portable stadiometer (Personal Caprice Sanny, São Bernardo do Campo, SP, Brazil) with scale from 115cm to 210cm and resolution in mm, were used to weigh and measure the height of these individuals, respectively. The body mass index (BMI)¹² was then calculated.

Skin prick test (SPT) were performed according to the ISAAC phase II protocol⁸, with standard aeroallergens (FDA-Allergenic, Rio Janeiro, Brazil). The following antigens were applied to skin of the forearm: *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Alternaria tenuis*, cat hair, grass pollen (*Lolium perenne*), and cockroach mix (50% *Periplaneta americana*, 50% *Blattella germanica*). Histamine and glycerol-saline solution were used as positive and negative controls, respectively. The SPT was performed on the volar portion of the forearm, and the skin puncture technique was used¹³ with individual metallic lancets (ALK-Abelló Hørsholm, Denmark) for each student and each substance tested. After 15 minutes, the tests were read by assessing the average diameter of the induced papule. The test was considered positive when the papule diameter was ≥ 3 mm after subtraction of the negative control⁸.

Stool samples were collected by parent or guardian, on alternate days, for protoparasitological analysis, and were gathered with wooden spatulas and stored in plastic 80-ml cups with screw lids. Preservatives (30 ml; MIF modified New Prov; Pinhais, Paraná, Brazil) were added. All samples were properly labeled with the name of the student, the name of the school, and the code for the student used in this study. The samples were stored at home (under refrigeration) and later picked up and sent to the laboratory by the investigator.

Stool analysis was performed at the Parasitology Laboratory of the School of Pharmacy and Biochemistry of the University of Passo Fundo. The method used for the parasitological stool examinations was from Hoffman et al.¹⁴

Definitions

Current asthma was indicated based on an affirmative answer to the question “has your child had wheezing or whistling in the chest in the past 12 months?”¹⁵. Active asthma was indicated when it was reported that a child had “wheezing in the past 12 months plus asthma ever”¹⁶. Severe asthma was indicated for children who had “four or more asthma attacks in the past 12 months”. Severe acute asthma attack was indicated for children who in the “past 12 months, had wheezing severe enough to limit speech to only one or two words at time between breaths”. Atopy was indicated when any of the antigens tested induced wheal with a diameter ≥ 3 mm after subtraction of the negative control⁸. Infection by geohelminths was indicated when parasitological stool examinations showed the presence of their eggs or larvae. Poor neighborhood was classified using the response “the family lived in a suburban area with few parks and gardens”¹⁷. Humid house was indicated based on affirmative answer to the question “does or did your child’s home have damp spots on the wall or ceiling?”. Living in a street with intense truck traffic was indicated by affirmative answer to the question “how often do trucks pass through the street where you live, on weekdays? (Frequently through the day and/or almost the whole day)”.

Statistical analysis

The analysis was performed with the statistical program SPSS 18.0 (SPSS Inc. 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: USA). The differences between proportions were assessed with the chi-square test for heterogeneity and, when required, by Fisher's exact test. To measure the magnitude of the effect, the odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (95% CI) from simple and multiple logistic regressions were calculated.

The factors identified by univariate analysis with $p < 0.2$ were introduced into the analysis of multivariate logistic regression with the Backward Stepwise method of variable selection, considering $p < 0.10$ so that the variables would remain in the model. Values of $p < 0.05$ were considered statistically significant.

All parents or guardians provided a signed written informed consent, and this study was approved by the Ethics Research Committee of UFRGS in Porto Alegre, RS.

Results

The WQs and SQs were completed and returned by 66.7% (2003/3000) of the parents or guardians of the students; of these schoolchildren, 1000 (49.99%) were authorized by their parents or guardians to undergo SPT, parasitological stool examination, and clinical exams (the second phase of the study). On the day of the exam, 122 students refused to undergo the SPT and were excluded from the subgroup, resulting in a final total of 878 students. This subsample was representative of the total sample (Table 1).

The average age was 9.9 ± 0.9 years old, and most of the students were female (57.1%).

In this subsample, 49% had been breastfed for ≥ 6 months, and 14% had been born prematurely. Approximately 25% of the mothers either had smoked during the first year of the child's life or were regular smokers, and 15% of them had smoked during pregnancy (data not shown). Approximately 31% of the children lived in poor neighborhoods, and around 25% lived in a house with high humidity (Table 1). Regarding family income, 171 (20%) of the children belonged to families who earned up to one national minimum wage (NMW) at the time of the analysis, and 111 (13%) to families whose income was higher than five NMWs (data not shown). About 16% of the schoolchildren were above the ideal weight for their age, and 12.3% were obese.

Among the total sample of students, the prevalence of current asthma was 31.2%, of asthma ever was 16.4% and active asthma was 12.4%. Severe asthma was present in 7.5% of students, 6% had severe asthma attacks to the point of having problems with speaking, and 14% had wheezing with physical exercise (Table 1). From the evaluated subsample students, 55.5% (487/878) were identified as atopic, regardless of whether they were asthmatic or not (Table 1); from these, 411 (84.4%) were polysensitized (data not shown).

The majority of students with current asthma were atopic (70.2%), and only 9% were monosensitized. Similarly, the majority of students with active asthma were also atopic (83.1%; OR = 3.16; 95% CI = 4.40–7.60; $p < 0.001$). In addition, students with atopic asthma presented more severe asthma as compared to those with non-atopic asthma (OR = 2.39; 95% CI = 2.60–7.60; $p = 0.009$).

The children with current asthma (77%) had current rhinitis symptoms, and 47% of the ones with current rhinitis had current asthma (OR = 2.7; IC 95% = 2.0-3.7; $p < 0.001$) (Table 3).

From the schoolchildren with atopic asthma, 95% were positive with a SPT for house dust mites (*D. pteronyssinus* and *D. farinae*), 57.5% were positive for grass pollen (*L.*

perenne), 31% were positive for either cockroach mix or cat hair, and 12.8% were positive for *A. tenuis*.

Protozoa or helminthes parasites were found in only 15% of the children evaluated (Table 2). Those infected with *Ascaris lumbricoides* had a lower risk of atopy (OR = 0.41; 95% CI = 0.23–0.71; p=0.001). Similar observations were made for other helminthes (OR = 0.56; 95% CI = 0.34–0.91; p=0.016).

Bivariate analysis showed an association between current asthma and history of asthma, rhinitis and maternal eczema, paternal asthma and rhinitis, having bronchiolitis in the first two years, sharing bedroom on the first year of life, presence of indoor cat in the first year of life, living in humid home in the first year of life, using paracetamol 12× or more per year, using antibiotics under six months of age, living in a street with heavy trucks traffic, currently having rhinitis, being born premature, having pollens triggered rhinitis (hay fever), current eczema, and atopy (Table 3).

In multivariate analysis, remained as independent risk factors for current asthma: bronchiolitis with less than two years old, current rhinitis, premature birth, sharing room in the first year of life, atopy, using paracetamol 12× or more per year, using antibiotics in the first 6 months of life, maternal asthma, and indoor cat in the first year of life (Table 4).

Discussion

The present study was performed to determine the prevalence of asthma and related symptoms, as well as to identify risk factors associated with asthma, in schoolchildren from 8 to 12 years old who were residents of the city of Passo Fundo in Brazil.

The prevalence of current asthma in the present investigation was higher than what was found in the ISAAC study phase II, which was performed in 22 countries¹⁸ and used the

same method as this study. The prevalence of current asthma in this study was also higher than the average national values (ISAAC phase III)⁴ and was ~50% higher than the findings in a study performed in Passo Fundo in 2006⁵. In Brazil, ISAAC study phase II was performed in the city of Uruguaiana¹⁷, which is located west of the state of RS, and the prevalence of current asthma was 25.6%, which was lower than the findings of our study. Over the last decades, a strong migration from rural to urban areas has occurred in Passo Fundo. Currently, 98% of the population of the city lives in the urban area, leading to a high population density (235.29 people/km²) that is considerably higher than that in the state of RS (which is 39.8 people/km²)⁷. This fact is consistent with studies demonstrating that the increase in asthma prevalence has occurred in regions with a strong migration from rural to urban areas¹⁹.

Among environmental factors, allergic sensitization to house dust mites has been widely implicated as an important risk factor associated with asthma in children^{20,21}. In a study performed in São Paulo, Pastorino et al.²² observed that 49.4% of adolescents between 13 and 14 years old tested positive for at least one allergen with the SPT. Subsequently, Pereira et al.¹⁷ reported a low rate of atopic sensitization (13%) and a high prevalence of non-atopic asthma (79%). In the present study, in contrast, 55.5% of schoolchildren were atopic, regardless of whether they had asthma or not, and of the students who had current asthma, 70.2% were atopic and polysensitized.

In a recent publication of ISAAC phase II, Weinmayr et al.¹⁸ demonstrated that atopic sensitization related to current asthma symptoms is strongly associated with the national per capita income. Countries with a per capita income equal or greater than US\$9,200 showed a stronger association between asthma and a positive SPT. In the study by Pereira et al.¹⁷, only schools in poor neighborhoods were evaluated, in contrast to our study in which individuals from all types of neighborhoods were evaluated.

Epidemiological studies have demonstrated that asthma and the clinical phenotypes associated with it, such as high serum IgE levels, bronchial hyper-responsiveness, and atopy, tend to be concentrated in families in which the risk of developing asthma in the child is related to the presence of the disease in the parents²³. However, in addition to genetic components, a favorable environment is also required for developing the disease²⁴.

The presence of maternal asthma has a greater impact on the subsequent development of atopic asthma in children than a history of paternal asthma²⁵. Several mechanisms were proposed to justify the strong association between maternal and childhood asthma. In addition to genetic factors, other factors may contribute to susceptibility including the environment shared prenatally and postnatally, the transfer of allergens, IgG₄ antibodies, and Th2-type cytokines that are transmitted through the placenta and breast milk²⁶. In our study, we observed a significant association between maternal asthma and the risk of having asthma from 8 to 12 years old, consistent with the role for hereditary transmission of the disease.

Exposure to animals inside the house as either a risk or protection factor for asthma has been a subject of controversy in literature. Exposure to indoor cats can be a risk factor for asthma²⁷, and some data suggest that early sensitization is associated with more severe asthma²⁸. In the present study, exposure to indoor cats over the first year of life, but not to indoor dogs, was significantly associated with current asthma among children from 8 to 12 years old.

Epidemiological studies have consistently shown that asthma and rhinitis are strongly associated and that allergic rhinitis is a risk factor for the development of asthma²⁹. In a study performed in São Paulo using the protocol of the ISAAC phase III project, Solé et al.³⁰ showed that allergic rhinitis associated with eczema is a greater risk factor for asthma than isolated diseases. In the present investigation, having rhinitis doubled the risk of having asthma (OR = 2.7; 95% CI = 2.0-3.7).

Premature birth is another factor that has been associated with the symptoms of asthma and other pulmonary diseases³¹. As observed by other authors³², premature birth, and not low birth weight, is significantly associated with a greater risk for asthma.

Another important risk factor for asthma that has been described is viral infections of the inferior respiratory tract during the first years of life³³. In the present investigation, having bronchiolitis during the first 2 years of life was a strong risk factor for later asthma symptoms from 8 to 12 (OR = 4.2).

Memory bias or classification error may have occurred in our current study. However, our results are consistent with a study performed recently in a similar population. Pereira et al.¹⁷ concluded that bronchiolitis before 2 years of age is a risk factor for wheezing during the past 12 months among 10-year-olds (OR_{adjusted} = 4.7) and for active asthma (“wheezing in the past 12 months” plus “asthma ever”) for this same group of individuals (OR_{adjusted} = 14.5).

Studies have shown an association between paracetamol use and asthma^{34,35,36}. This association has been described in adults as well as in children with asthma³⁴. Frequent use of paracetamol may influence the development of asthma by reducing the levels of glutathione in the mucosa of inferior airways, shifting the oxidative/non-oxidative balance toward more oxidative events, and favoring the inflammatory process at these sites³⁵. In the present study there was a strong association with paracetamol use more than 12× a year and current asthma (OR = 2.0). However, these data must be interpreted cautiously, because other painkillers and anti-inflammatory medications were not investigated. Moreover, because this medication is often prescribed for fever from viral infections, it is unclear if paracetamol is a risk factor or only a marker for asthma.

The use of antibiotics during the first months of life has been associated with early wheezing and asthma^{36,37,38,39}. A suggested mechanism for this association is the immunological stimulation that originates from changes in the intestinal flora³⁶. However,

Kummeling et al.³⁷ found no coincident increase in eczema or atopy, despite increased wheezing rates, an observation that argues against with this mechanism. In contrast, Droste et al.³⁸ observed a strong association between the use of antibiotics over the first year of life and asthma, as well as with eczema and hay fever, but only in children with an atopic history. The relationship between the use of antibiotics during the first months of life and asthma is ambiguous, because a greater use of antibiotics may also represent a marker for a greater number of infections (viral) during this age in children with an asthmatic constitution. Thus, antibiotic use may act as a confusion bias³⁹. In the present study, an association between asthma and the use of antibiotics was verified only in children who took antibiotics during the first 6 months of life (OR = 1.94).

The hygiene hypothesis suggests a protective effect of large families, with many children living in the same environment and often sharing the same bed⁴⁰. This environment favors viral infections and may increase the exposure to endotoxins, and these factors may protect the child from sensitization to aeroallergens, asthma, and rhinitis⁴⁰. In a case-control study, Cardoso et al.⁴¹ analyzed risk or protective factors for respiratory diseases in relation to the number of people who slept in the child's bedroom. They observed an inverse relationship between the number of people in the room and the frequency of asthma (protection). On the other hand, in our study, sharing a bedroom during the first year of life was strongly associated with asthma (OR = 1.80).

The present investigation has limitations. It was a cross-sectional study performed with questionnaires that were answered by parents or guardians in their homes, which could have led to memory or confusion bias. For some parents, their ability to interpret the questions may have been limited, because ~40% reported having ≤ 8 years of education, at most members of this group would have completed primary studies. However, as recommended by the ISAAC project, our sample was very comprehensive, reaching

practically all socio-economic layers. In addition, the distribution of schools was well balanced, reaching several regions of the city.

In conclusion, the present study showed that the prevalence of asthma and symptoms related to asthma was high in Passo Fundo, RS. The atopic asthma phenotype was the most prevalent in this population. Maternal history of asthma and having atopy were significant risk factors for active asthma from 8 to 12 years of age. Regardless, having had bronchiolitis up to 2 years of life was a risk factor for subsequent asthma in this same age group.

Further longitudinal studies, as well as a primary prevention trial, are necessary to provide more evidence about the cause of childhood asthma in Brazil.

Funding

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

References

1. Masoli M, Fabian D, Holt S, et al. The global burden of asthma: Executive summary of the GINA dissemination committee report. *Allergy* 2005;59:469-478.
2. Anadan C, Nurmatov U, van Schayck OCP, et al. Is the prevalence of asthma declining? Systematic review of epidemiological studies. *Allergy* 2010;65:152-167.
3. Chong Neto H, Rosario NA, Solé D. Asthma and Rhinitis in South America: How different they are from other parts of world. *Allergy Asthma Immunol Res* 2012;4:62-67.
4. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes I, et al. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006;84(5):341-346.
5. Porto Neto AC, D’Agostini RA, Menna Barreto SM, et al. Prevalence and Severity of Asthma, Rhinitis and Atopic Eczema in 13- to 14-year-old Schoolchildren from Southern Brazil. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2006;2:3-10.
6. Palvo F, Toledo EC, Menin AMCR, et al. Risk Factors of Childhood Asthma in São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil. *Journal of Tropical Pediatrics* 2008;54:253-257.
7. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). <http://www.Ibge.gov.br> (14 August 2012, date last accessed).
8. Weiland SK, Björkstén B, Brunekkeff B, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;406-12.
9. Solé D, Vanna AT, Yamada E, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) written questionnaire: validation of the asthma component among Brazilian children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 1998;8:376-82.

10. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: Validation of the rhinitis symptom questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:95-101.
11. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood; Validation of Written Questionnaire (Eczema component) and prevalence of Atopic Eczema among Brazilian Children. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2002;12:34-41.
12. Must A, Dallal GE, Dietz WH. Reference data for obesity: 85th and 95th percentiles of body index (wt/ht²) and triceps skinfold thickness. *Am J Clin Nutr* 1991;53:839-64.
13. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-212.
14. Hoffman WA, Pons JA, Janer JL. Sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J Publ Hlth* 1934;9:283-98.
15. Ascher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Resp J* 1995;8:483-91.
16. Brown NJ, Downs SH, Xuan W, et al. Child asthma and housing design. *ISAAC Newsletter Doc 066*, may 1996.
17. Pereira UM, Sly PD, Pitrez PM, et al. Non atopic asthma is associated with helminth infections and bronchiolitis in poor children. *Eur Respir J* 2007;29:1154-60.
18. Weinmayr G, Weiland S, Björkstén, B et al. Atopic sensitization and the International Variation of Asthma Symptoms Prevalence in Children. *Am J Respi Crit Care Med* 2007;176:565-74.
19. Asher IM. Urbanisation, asthma and allergies. *Thorax* 2011;66:1025-6.
20. Sporik R, Holgate S, Platts-Mills TAE, et al. Exposure to house dust mite (der p1) and development of asthma in childhood. *N Engl J Med* 1990;323:502-7.

21. Kuehr J, Frischer T, Meinert R, et al. Sensitization to mite allergens is a risk factor for early and late onset of asthma and persistence of asthmatic signs in children. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:665-662.
22. Pastorino AC, Rimazza R, Leone C, et al. Risk factors for asthma in adolescents in a large urban region of Brazil. *J Asthma* 2006;43:695-700.
23. Dold S, Wjst M, Von Mutius E, et al. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992;67:1018-22.
24. von Mutius E. Environmental predictor of allergic diseases. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:9-19.
25. Liu C-A, Wang C-L, Chuang H, et al. Prenatal prediction of infant atopy by maternal but not maternal total IgE levels. *J Allergy Clin Immunol* 2003;112:899-904.
26. Arruda LK, Solé D, Baena-Cagnani C, et al. Risk factor for asthma and atopy. *Curr Opin Allergy Immunol* 2005;5:153-59.
27. Lau S, Illi S, Sommerfeld C, et al. Early exposure to house dust mite and cat allergens and development of childhood asthma: a cohort study. *Lancet* 2000;356:1392-97.
28. Melen E, Wickman N, Nordvall SL, et al. Influence of early and current environmental exposure factors on sensitization and outcome of asthma in pre-school children. *Allergy* 2001;56:646-52.
29. Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, et al. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 Update. *Allergy* 2008; 63(Supp 86):9-89.
30. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, et al. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-25.
31. Tang EA, Matsui E, Wiesch D, et al. Epidemiology of asthma and allergic diseases. In: Adkinson NF, Bochner BS, Busse WW, et al (Eds.). *Adkinson: Middleton's Allergy Principles & Practice*. 7th ed. St Louis: Mosby Elsevier;2009. p. 715-67.

32. Brooks AM, Byrd RS, Weitzamnn M, et al. Impact of low birth weight on early childhood asthma in United States. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155:401-6.
33. Stein RT, Sherril D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999;354:541-5.
34. McBride JT. The association of acetaminophen and asthma: prevalence and severity. *Pediatrics* 2011;128:1106-10.
35. Farquhar H, Steward A, Mitchell E, et al. The role of paracetamol in pathogenesis of asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40:32-41.
36. Subbarao P, Mandhane PJ, Sears MR. Asthma: epidemiology, etiology and risk factors. *CMAJ* 2009;181:E181-E190.
37. Kummeling I, Stelma FF, Dagniele PC, et al. Early life exposure to antibiotics and subsequent development of eczema, wheeze, and allergic sensitization in the first years of life: the KOALA Birth Cohort Study. *Pediatrics* 2007;119:e225-31.
38. Droste JH, Wieringa MH, Weyler JJ, et al. Does use of antibiotic in early childhood increase the risk of asthma and allergic diseases? *Clin Exp Allergy* 2000;30:1547-53.
39. Wickens K, Pearce N, Crane J, et al. Antibiotic use in early childhood and development of asthma. *Clin Exp Allergy* 1999;29:766-71.
40. Strachan DP. Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis". *Thorax* 2000;55(Supp 1):S2-S10.
41. Cardoso Alves MR, Cousen SN, Siqueira Goes LF, et al. Crowding: risk factor or protective factor for lower respiratory diseases in young children? *BMC Public Health* 2004;4:19.

Table 1. Demographic features based on the WQ and SQ from the total sample (2003) and subsample (878) that underwent parasitological stool examinations and skin prick tests

	Total sample (n = 2003)	Subsample (n = 878)
Male gender	919 (45.9%)	377 (42.9%)
Birth weight ≥ 2.500 g	1541 (76.9%)	681 (77.6%)
Premature birth	299 (15%)	125 (14.2%)
Breast milk ≥ 6 months	972 (48.5%)	431 (49%)
Maternal smoking habit present	503 (25.4%)	216 (24.6%)
Maternal school level ≤ 8 years of study	859 (42.8%)	375 (42%)
Family income ≤ 1 NMW	438 (21.8%)	171 (19.5%)
≥ 1 older sibling	1168 (58.3%)	503 (57.3%)
House humidity	470 (24%)	221 (25.7%)
Residence located in a poor neighborhood	612 (31.3%)	275 (31.3%)
Maternal asthma	227 (11.3%)	101 (11.5%)
Paternal asthma	137 (6.8%)	72 (8.2%)
Current asthma	625 (31.2%)	339 (38.6%)
Active asthma	249 (12.4%)	142 (16.2%)
Exercise-induced asthma	283 (14.1%)	151 (17.2%)
Asthma ever	327 (16.3%)	175 (20%)
Severe asthma	149 (7.5%)	86 (8.6%)
Severe acute asthma attack	113 (5.6%)	64 (7.3%)
Cough at night without colds	911 (45.5%)	465 (53%)
Bronchiolitis at ≤ 2 years of age	638 (31.2%)	309 (35.1%)
Atopy	NA	487 (55.5%)
Age (years)	9.9 ± 0.9	9.8 ± 0.9
Overweight	NA	142 (16.2%)
Obese	NA	108 (12.3%)

NA = Not available;

Overweight: BMI > 85 and BMI $< 95^{41}$;

Obese: BMI $\geq 95^{41}$.

Table 2. Frequency of different species of intestinal parasites found in parasitological stool examinations

Parasite	Frequency
No parasite	748 (85.2%)
<i>Ascaris lumbricoides</i>	60 (6.8%)
<i>Trichiurus trichiura</i>	2 (0.2%)
<i>Enterobius vermicularis</i>	8 (0.9%)
<i>Strongyloides stercoralis</i>	1 (0.1%)
<i>Hymenolepis nana</i>	6 (0.7%)
<i>Entamoeba coli</i>	8 (0.9%)
<i>Balantidium coli</i>	1 (0.1%)
<i>Endolimax nana</i>	6 (0.7%)
<i>Giardia lamblia</i>	38 (4.3%)

Data are presented as n (%), corresponding to the identification of parasites using the method of Hoffman et al.¹⁴

Table 3. Risk Factors associated with the presence of current asthma in schoolchildren from 8 to 12 years old in the city of Passo Fundo: univariate analysis (n=878)

Factor	Exposed	Total	% Exposed	OR	95% CI	p
Delivery C-section	453	876	51.7	1.30	0.99–1.71	0.05
Maternal asthma	101	874	11.4	2.48	1.63–3.79	<0.001
Maternal rhinitis	354	873	40.5	1.37	1.04–1.81	0.024
Maternal eczema	29	874	3.3	2.31	1.09–4.90	0.025
Paternal asthma	72	871	8.3	2.40	1.43–3.93	<0.001
Bronchiolitis ≤ 2 years old	309	878	35.2	4.20	3.14–5.64	<0.001
Sharing room 1 st year of life	680	875	77.7	1.80	1.27–2.55	<0.001
Indoor cat 1 st year of life	110	873	12.6	1.85	1.24–2.77	0.002
Outside cat 1 st year of life	162	873	18.5	1.39	0.98–1.96	0.061
Humid house 1 st year of life	209	878	24	1.49	1.08–1.96	0.013
Use of paracetamol $>12\times$ during the last year	430	860	50	2.00	1.51–2.64	<0.001
Intense truck traffic on the street	471	870	54.1	1.70	1.29–2.22	<0.001
Use of antibiotics during ≥ 6 months of life	368	850	43.2	1.93	1.46–2.56	<0.001
BMI ≥ 85	250	876	28.5	1.27	0.99–1.27	0.105
Current rhinitis	561	878	63.8	2.73	2.01–3.70	<0.001
Paternal rhinitis	241	871	27.4	1.46	1.80–1.98	0.013
Premature birth	128	875	14.6	1.85	1.28–2.69	0.001
Pollen triggered allergic rhinitis (hay fever)	310	878	35.3	3.33	2.50–4.45	<0.001
Current eczema	182	878	29.7	1.48	1.07–2.06	0.019
Atopy	238	878	27.1	2.74	2.06–3.66	<0.001
Eczema <2 years old	39	878	44	1.50	0.95–2.37	0.08

CI = Confidence interval.

Table 4. Risk Factors associated with the presence of current asthma in schoolchildren from 8 to 12 years old in the city of Passo Fundo: Logistic regression multivariable (n=878)

Factor	OR	95% CI	p
Bronchiolitis ≤ 2 years old	3.11	2.23–4.33	<0.001*
Current rhinitis	2.07	1.42–3.0	<0.001*
Premature birth	1.60	1.02–2.50	<0.001*
Sharing room 1 st year of life	2.03	1.36–3.04	0.001*
Atopy	1.82	1.26–2.50	0.002*
Use of paracetamol >12 \times during the last year	1.68	1.20–2.31	0.002*
Use of antibiotics during ≤ 6 months of life	1.57	1.13–2.17	0.007*
Maternal asthma	1.75	1.05–2.87	0.03*
Indoor cat in the 1 st year of life	1.73	1.07–2.78	0.024*

* *Statistically significant ($p \leq 0.05$);*

CI = Confidence interval.

ARTIGO II

Submetido ao *American Journal Rhinology & Allergy*

Prevalência e fatores de risco de rinoconjuntivite em escolares de Passo Fundo, Brasil

Arnaldo Carlos Porto Neto MD, MSc¹, Dirceu Solé MD, PhD², Vânia N. Hirata MSc³, Sérgio Saldanha Menna Barreto MD, PhD⁴, Alexandre B. Guimarães⁵, Estéfano A. Negri⁵

¹*Unidade de Pesquisa Clínica – Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Rio Grande do Sul (RS), Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS*

²*Professor Titular e Livre Docente da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia, Departamento de Pediatria, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo (SP)*

³*Epidemiologista do Grupo de Pós-Graduação, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.*

⁴*Professor Titular de Clínica Médica e Chefe do setor de Pneumologia no HCPA – UFRGS.*

⁵*Acadêmicos do curso de Medicina, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS.*

Os autores afirmam que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS, sob protocolo nº 12878.

Endereço para correspondência:

Arnaldo Carlos Porto Neto

Rua Gabriel Bastos, 110

CEP: 99020-100

Passo Fundo, RS

Fone/fax: (54) 3312-2714

E-mail: acpn.cada@gmail.com

Resumo

Introdução: rinite alérgica afeta de 10-30% das crianças em países desenvolvidos, e sua frequência tem aumentado nas últimas décadas, provavelmente devido às mudanças ambientais e de estilo de vida. **Objetivo:** avaliar a prevalência, gravidade e fatores de risco de rinoconjuntivite em escolares (oito a doze anos) de Passo Fundo, Rio Grande do Sul (RS). **Métodos:** estudo transversal com alunos de escolas públicas e particulares. Os pais ou responsáveis de uma amostra representativa dessa população (n=2003) responderam a um questionário escrito (QE) e a um questionário complementar (QC) padrão do International Study of Asthma and Allergies in Childhood fase II. Um subgrupo (n=878) foi selecionado aleatoriamente para realizar testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHIs) com aeroalérgenos padronizados e exame protoparasitológico. Calculou-se altura, peso e índice de massa corporal (IMC) de cada criança. **Resultados:** a prevalência de rinite atual foi 53%; de rinoconjuntivite, 37,5%; rinite moderada-grave, 14,7%; rinite alérgica, 35,1%; e rinite polínica (febre de feno), 27,9%. TCHI positivo para ao menos um alérgeno ocorreu em 55% das crianças. Fatores de risco de rinoconjuntivite foram: história de rinite materna e paterna, eczema paterno, eczema atual, TCHI positivo a azevém e ácaros de poeira doméstica, bronquiolite com ≤ 2 anos, casa úmida e com mofo. Compartilhar dormitório representou fator de proteção. **Conclusão:** a prevalência de rinoconjuntivite em nossa amostra foi superior à encontrada em outras localidades, inclusive no Brasil. Observamos forte associação de rinoconjuntivite com história familiar de atopia, história pessoal de eczema atual e com fatores ambientais. Compartilhar dormitório teve efeito de proteção.

Palavras-chave: rinite, rinoconjuntivite, alergia, crianças, epidemiologia, ISAAC, fatores de risco, prevalência, atopia, polinose.

Introdução

Nas últimas décadas, tem havido um aumento de doenças alérgicas e sensibilização. Tais fenômenos são denominados “epidemia das doenças alérgicas”¹. Em um período relativamente curto de tempo, grandes mudanças genéticas na população não explicam esse aumento e assim, devemos procurar causas subjacentes, tais como mudanças nos fatores ambientais².

A rinite não é uma doença trivial, ela frequentemente coexiste com asma, a qual é representada por 80 a 90% dos pacientes^{3,4,5,6,7}, causando potencial aumento na gravidade da doença com impacto negativo na qualidade de vida do indivíduo, assim como nos custos de tratamento^{4,5}. Normalmente, a rinite alérgica precede o início clínico dos sintomas de asma e tem sido identificada como um fator de risco para o desenvolvimento de asma na criança e em adultos^{3,4,5}.

A prevalência de rinite, asma e eczema atópico foi avaliada entre crianças de seis a sete anos de idade e entre adolescentes de treze a quatorze anos de idade pelo International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) fase III. Os dados foram variáveis ao redor do mundo, com uma tendência de se manter alta em alguns países^{8,9}. No Brasil, os dados da fase III do ISAAC mostraram ser a prevalência média de rinoconjuntivite de 12,6% em crianças de seis e sete anos de idade, oscilando de 10,6% em Manaus (Amazônia) a 17,4% em Salvador (Bahia)¹⁰. Por sua vez, nos adolescentes de treze a quatorze anos de idade, a prevalência média foi de 14,6%, oscilando de 8,9% em Nova Iguaçu (Rio de Janeiro) a 28,5% em Manaus (Amazônia)¹⁰. Em Passo Fundo, RS a prevalência de rinite atual foi de 29,5% entre adolescentes de treze a quatorze anos, e de rinoconjuntivite, essa prevalência foi de 15,9% entre o grupo de mesma faixa etária¹¹.

Dados do ISAAC fase II (ISAAC II) também demonstraram ampla variação mundial na prevalência de rinite e rinoconjuntivite entre os 22 países e 32 centros que participaram do estudo. A prevalência de rinite oscilou entre 2,7% (Pichincha, Equador) e 23,2% (Beijing, China), e de rinoconjuntivite, entre 1,5% (Pichincha, Equador) e 24,5% (Almeria, Espanha)¹².

O objetivo deste estudo foi descrever a epidemiologia dos sintomas de rinite em escolares entre oito e doze anos de idade em uma cidade de porte médio do sul do Brasil. Também foram investigados fatores de risco de rinoconjuntivite importantes, utilizando um protocolo padronizado e validado (questionários ISAAC II).

Materiais e métodos

Foi realizado um estudo transversal em alunos matriculados em trinta escolas públicas e particulares, moradores da zona urbana da cidade de Passo Fundo, RS. As instituições foram escolhidas por sorteio aleatório sistemático de um total de 75 escolas de ensino fundamental.

Passo Fundo está localizado no norte do estado do Rio Grande do Sul (latitude sul 28° 03'25'', longitude oeste 51° 50'17'') e tem população estimada em 186.000 habitantes (97,5% vivendo em zona urbana), predominantemente caucasiana (88,3%) e de descendentes de europeus (portugueses, italianos, alemães). A renda per capita anual é de cerca de R\$19.800,00 (~US\$9.900,00)¹³. O clima é temperado, com temperatura média anual de 17,5°C, variando entre 8,9°C e 28,3°C. A umidade média do ar é de 72%.

Entre agosto e dezembro de 2008, foram distribuídos nas escolas 3.000 questionários escritos (QEs) e questionários complementares (QCs) padronizados, contendo perguntas relacionadas à exposição a agentes infecciosos, alérgenos, hábitos alimentares (ISAAC fase II)¹⁴. Um total de 2.003 questionários foram devolvidos adequadamente preenchidos pelos

pais e/ou responsáveis. Os questionários foram previamente validados na língua portuguesa (cultura brasileira)¹⁵.

Dessa população inicial (n=2.003), 1.000 alunos (50%) foram autorizados pelos pais a continuar participando do estudo. Esses alunos foram convidados a realizar testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHIs) com carga padronizada de alérgenos inalantes, exame protoparasitológico de fezes (EPF), aferição de peso, estatura e IMC. Cento e vinte e dois alunos recusaram-se a realizar o TCHI e foram excluídos da amostra, que ficou composta, ao final, por 848 alunos na subamostra.

Os TCHIs foram realizados pela técnica de puntura¹⁶, sendo utilizados extratos alergênicos com cargas padronizadas compostas de histamina positiva (10 mg/mL) e controle negativo (0,5% de solução de fenolato e solução glicerinada), *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp), *Dermatophagoides farinae* (Df), *Alternaria tenuis* (A. tenuis), pelo de gato, pólen de gramíneas (*Lolium perenne*), barata mix (50% *Periplaneta americana*, 50% *Blattella germanica*). Os extratos padronizados foram fornecidos pelo FDA-Allergenic, Rio de Janeiro, Brasil. O TCHI foi realizado pelo pesquisador (ACPN) em escolas selecionadas, utilizando-se a técnica de puntura com lancetas de metal (ALK-ABELLÓ, Hørsholm, Dinamarca) individuais para cada extrato. O resultado do teste foi considerado positivo para um dos alérgenos usados quando o TCHI resultou em um diâmetro da pápula de pelo menos 3 mm na presença do controle negativo igual a zero e controle positivo de pelo menos 3 mm¹⁷.

As amostras de fezes foram coletadas em dias alternados, recolhidas com espátulas de madeira e colocadas em potes plásticos de 80 ml com tampa de rosca acrescidos de 30 ml de conservante (MIF modificado NewProv, Pinhais, Paraná, Brasil). Todos os potes foram etiquetados com o nome do aluno, nome da escola e com o código do sujeito na pesquisa. As amostras foram armazenadas em casa no refrigerador e posteriormente recolhidas e encaminhadas ao laboratório pelo investigador (ACPN). A análise das fezes foi realizada no

laboratório de Parasitologia da Faculdade de Farmácia e Bioquímica da Universidade de Passo Fundo (UPF) como descrito¹⁸.

Definições

A presença de atopia foi definida quando houve positividade ao TCHI a qualquer um dos aeroalérgenos testados. A rinite atual foi identificada caso os pais respondessem afirmativamente à seguinte questão: “Nos últimos doze meses, a criança teve problemas com espirros, coriza (corrimento nasal), ou obstrução nasal, quando NÃO estavam gripadas¹?” A presença de rinoconjuntivite foi definida pela resposta afirmativa ao seguinte: “Nos últimos doze meses, seu filho(a) teve estes problemas nasais acompanhados de lacrimejamento ou coceira nos olhos durante os últimos doze meses¹?”. A rinite alérgica diagnosticada pelo médico foi definida pela afirmativa à questão: “Seu filho(a) já teve rinite alérgica¹?” Rinite alérgica polínica apresentou-se com base na resposta afirmativa à questão anterior referente aos sintomas de rinoconjuntivite e para a questão: “Seu filho(a) tem rinite polínica (na primavera)?”¹⁹. Rinite grave foi determinada pela afirmativa à questão: “Nos últimos doze meses, como estes problemas nasais interferiram nas atividades diárias de seu filho(a) (moderado e/ou muito)?”. Infecção por geohelmintos foi considerada positiva quando uma ou mais amostras do EPF de uma única criança continha ovo ou larvas. Bairro pobre foi classificado pela resposta “a família vivia em uma área suburbana com poucos parques e jardins¹⁷”. Casa úmida foi indicada com base na afirmativa à questão: “A casa do seu filho(a) tem ou tinha manchas de umidade nas paredes e no teto¹⁴?” Casa com mofo foi baseada na afirmativa à questão: “A casa do seu filho(a) tem ou tinha mofo ou fungos visíveis nas paredes e no teto¹⁴?” Morar em uma rua com tráfego intenso de caminhões foi indicado pela afirmativa à questão: “Com que frequência caminhões passam na rua em que você mora, em

dias de semana? (Frequentemente, durante o dia e/ou quase o dia todo)¹⁴. Ácaros de poeira doméstica (APD) são positivos ao TCHI para *Dermatophagoides pteronyssinus* e *Dermatophagoides farinae*.

Análise estatística

A análise foi realizada empregando-se o programa estatístico SPSS 18.0 (SPSS Inc. 2009. PASW Statistics for Windows, Versão 18.0. Chicago: EUA). As diferenças entre as proporções foram avaliadas pelo teste Qui-Quadrado para heterogeneidade e, quando necessário, pelo teste exato de Fisher. O Odds ratio (OR) e o intervalo de confiança (IC 95%) foram calculados para regressão logística simples e múltipla para medir a magnitude do efeito.

Os fatores com $p < 0,2$ da análise univariada foram introduzidos na análise de regressão logística multivariada com método de seleção de variáveis por *backward stepwise*, considerando-se $p < 0,10$ para que as variáveis permanecessem no modelo. O fator $p < 0,05$ foi considerado significativo.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Resultados

A prevalência de rinite e rinoconjuntivite está demonstrada na Tabela 1. Na Figura 1, observam-se os meses em que os sintomas de rinoconjuntivite eram mais frequentes (Fig. 1). As características demográficas da subamostra ($n=878$) estão demonstradas na Tabela 2. A média de idade foi de $9,9 \pm 0,9$ anos. Observamos que 49% dos escolares foram amamentados por ≥ 6 meses e 14% nasceram de parto prematuro. Quinze por cento das mães fumaram

durante a gravidez e 25% fumam atualmente (Tabela 2). Quase um terço dos escolares vivia em bairros pobres, e cerca de 25% moravam em casa úmida e com sinais de mofo nas paredes. Em relação à renda familiar, 171 (20%) das crianças viviam em famílias que ganhavam ≤ 1 salário mínimo (SM) vigente por mês. Cerca de 26% dos escolares estavam acima do peso ideal para a idade (IMC >85 do percentual) (Tabela 2).

Na subamostra, foram identificados como sendo atópicos 55,5% (487/878) dos escolares, independentemente de terem ou não rinoconjuntivite. Destes, 411 (84,4%) eram polissensibilizados. Da mesma forma, 80% das crianças com rinoconjuntivite eram atópicas, das quais 88,5% eram polissensibilizadas. Das crianças que tinham TCHI positivo para azevém (217/245), 88,6% apresentavam sintomas de rinoconjuntivite (OR = 18,8; IC 95% = 12,21-28,82; $p < 0,001$). A Fig. 2 mostra a porcentagem de crianças com rinoconjuntivite que foram positivas para os vários alérgenos determinados pelo TCHI.

Os fatores associados avaliados na análise univariada estão demonstrados na Tabela 3. Fatores com valores $p < 0,20$ foram inclusos no modelo de regressão logística. Os fatores associados significativamente com rinoconjuntivite baseados na análise univariada seguem: baixa escolaridade materna; parto cesariano; asma, rinite e eczema materno; rinite e eczema paterno; ter tido bronquiolite com menos de dois anos de idade; morar e/ou ter morado em casa úmida e/ou com mofo; usar paracetamol mais que doze vezes por ano; usar antibiótico durante os seis primeiros meses de vida; ter tido eczema com menos de dois anos de idade; ter eczema atual; ter asma ativa e ser sensibilizado a pólen de gramínea (*Lolium perenne*) e/ou a ácaros da poeira domiciliar. Identificou-se uma associação negativa com: compartilhar quarto no presente, ter verminose (EFP positivo a helmintos) e tabagismo materno (atualmente e durante a gravidez).

Na análise multivariada, mantiveram-se como fatores de risco independentes para rinoconjuntivite: rinite materna, rinite e eczema paterno, ser sensibilizado a azevém (*L.*

perenne) e/ou a ácaros da poeira doméstica, ter eczema atual, morar atualmente em casa com mofo, ter morado em casa úmida no primeiro ano de vida e ter tido bronquiolite com menos de dois anos de idade. Como fator de proteção identificou-se compartilhar quarto no primeiro ano de vida. Asma ativa e eczema materno não foram estatisticamente significantes na análise multivariada (Fig. 4).

Discussão

Determinamos a prevalência de rinite atual, rinoconjuntivite e sintomas associados, bem como os fatores associados a rinoconjuntivite em escolares de oito a doze anos de idade, residentes na cidade de Passo Fundo, RS.

A prevalência de rinoconjuntivite aqui identificada foi superior à observada em outros centros participantes do ISAAC fase II realizado em 22 países, empregando o mesmo método¹². A prevalência de rinoconjuntivite também ficou acima dos valores da média nacional obtidos no ISAAC fase III¹⁰, e representou mais do que o dobro da encontrada em investigação anterior realizada em Passo Fundo¹¹. No Brasil, o estudo ISAAC fase II¹² foi desenvolvido na cidade de Uruguaiana, localizada a oeste do estado do RS, onde a prevalência de rinoconjuntivite foi de 21%, inferior à que encontramos. Nesse mesmo estudo, a sensibilização alérgica avaliada por TCHI para alérgenos sazonais foi de 2%. Entretanto, no presente estudo a sensibilização alérgica foi de 28% (245/878), e 54% das crianças com sintomas de rinoconjuntivite tinham TCHI positivo para *L. perenne*. Essa gramínea é extensamente cultivada na região, sobretudo consorciada com aveia no preparo da terra para plantio de soja e milho. Conforme estudos realizados no sul do Brasil, o *Lolium multiflorum* (azevém) é a principal gramínea responsável por doenças sazonais nessa região^{20,21,22}.

Houve, também, um aumento substancial da prevalência de rinoconjuntivite comparada ao nosso estudo anterior (16% em 2006 e 37,6% em 2012, $p < 0,001$)¹¹. Duas possíveis explicações para esse aumento são o melhor conhecimento sobre a doença pelos pais ou um viés de memória. A sazonalidade influencia as respostas do QE para rinite alérgica, ao contrário do eczema, que não sofre viés de memória em relação à sazonalidade²³. No presente estudo, o QE foi respondido no período de agosto a dezembro, quando os sintomas de rinite são tipicamente maiores em nosso meio. Todavia, um estudo realizado em Curitiba (Paraná)²⁴ avaliou a prevalência de rinoconjuntivite em escolares de treze a quatorze anos e documentou um aumento na prevalência de rinoconjuntivite de 13,9% em 1995 para 17,2% em 2001. Uma possível explicação é a sensibilização precoce ao pólen dessa gramínea em comparação a anos anteriores.

A rinite e a atopia são, geralmente, causadas por predisposição genética e interação ambiental. A genética, claramente, tem importante papel. Aproximadamente 20 a 30% da população em geral e 10 a 15% das crianças são atópicos. Quando ambos os pais são atópicos, o risco mais do que quadriplica, alcançando 50%; e o risco aumenta para quase 72% quando ambos os pais têm a mesma manifestação atópica³⁶. Em outro estudo, Dold et al.²⁵ mostraram que o risco de rinite é maior quando um dos pais tem rinite alérgica (OR = 3,6) e aparentemente é menor quando um dos pais tem asma (OR = 2,5), ou eczema atópico (OR = 1,7). Nosso estudo demonstrou uma forte associação entre história familiar de rinite (pai e/ou mãe) e o risco de desenvolver rinoconjuntivite. Em relação ao eczema, somente eczema no pai permaneceu como fator independente estatisticamente significativo na análise multivariada.

Além da genética, o ambiente tem importância para o desenvolvimento da doença alérgica. Há uma conexão entre sintomas respiratórios em crianças que moram em casa úmida e a sensibilização a ácaros da poeira doméstica e/ou a fungos. Mesmo que o nível de

exposição seja baixo, pode haver risco significativo para sensibilização, tanto de ácaros como de fungos²⁶. Recente meta-análise sugeriu que viver em moradias com mofo no primeiro ano de vida estaria associado a maior risco de asma em pré-escolares e de rinite alérgica em crianças na idade escolar²⁷. No presente estudo, morar em casa com sinais de mofo nas paredes ou ter vivido em casa úmida no primeiro ano de vida representaram fatores de risco independente para rinoconjuntivite entre os oito e os doze anos de idade.

A doença polínica é de ocorrência recente no Brasil, com os primeiros casos descritos na década de 1940²⁸. Polinose em crianças foi descrita, pela primeira vez, por Rosário em 1987²⁰. Posteriormente, ficou evidente que a alergia ao pólen é um problema localizado nos estados do sul do país²². O pólen de gramíneas, principalmente do gênero *Lolium*, é o principal alérgeno sensibilizante em nosso meio. Em estudo sobre prevalência de rinite alérgica perene e sazonal, na cidade de Curitiba (Paraná), identificou-se rinoconjuntivite em 28% dos escolares de treze a quatorze anos e em 47% dos adultos. Destes, 1,8% dos adolescentes e 10,4% dos adultos tiveram TCHI positivo para *L. multiflorum*²⁹. No presente estudo, 28% dos escolares apresentaram positividade no TCHI para *L. perenne*, sendo esse um forte fator de risco independente para a rinoconjuntivite alérgica (OR = 14,00).

Bronquiolite nos primeiros dois anos de vida tem sido associada com risco de asma e alergia aos sete anos³⁰. Nesse mesmo estudo, rinoconjuntivite foi encontrada em 14,9% dos casos *versus* 2% dos controles. No nosso estudo, 63,4% das crianças que tiveram bronquiolite com ≤ 2 anos idade eram atópicas entre oito e doze anos de idade.

Eczema, geralmente, prenuncia o desenvolvimento de asma e rinite alérgica³¹, sugerindo-o como o ponto de entrada para doenças alérgicas subsequentes. Cerca de 50% dos pacientes com eczema atópico desenvolvem asma ou rinite alérgica³². No nosso estudo, os escolares com eczema atual revelaram, aproximadamente, duas vezes mais chance de ter rinoconjuntivite entre oito e doze anos de idade (OR = 1,97).

A hipótese da higiene³³ aponta o efeito protetor de ter uma família numerosa, com muitos filhos convivendo no mesmo ambiente e, muitas vezes, compartilhando a mesma cama. Tal ambiente poderia favorecer as infecções virais e mesmo aumentar a exposição a endotoxinas, protegendo, assim, a criança da sensibilização a aeroalérgenos, asma e rinite. Constatamos que compartilhar dormitório foi fator de proteção independente para rinoconjuntivite entre oito e doze anos de idade.

No presente estudo, não verificamos associação previamente relatada entre rinoconjuntivite e consumo de frutas, margarina (gordura trans) e refrigerantes; residir em bairro pobre ou na zona rural; ter carpete nos dormitórios; ou ter contato com animais de fazenda no primeiro ano de vida. Alguns desses foram encontrados como fatores de risco ou proteção em outros estudos^{33,34,35}. Verminose foi um fator de proteção significativo somente nesta análise univariada e não foi indicada como um fator de proteção independente após a regressão multivariada. Ao contrário de outros estudo¹, asma ativa não foi fator de risco independente para rinoconjuntivite entre esses escolares em Passo Fundo, RS.

O presente estudo tem algumas limitações, por ter caráter transversal e por ter sido realizado mediante questionários respondidos pelos pais e/ou responsáveis em suas casas, o que pode ter gerado viés de memória ou confusão. Para alguns pais, pode ter havido dificuldade na interpretação das respostas, pois 40% relataram ter menos de oito anos de escolaridade (no máximo, o primário completo). Ainda, a distribuição dos questionários durante os meses em que os sintomas de rinite são mais intensos pode ter gerado viés de memória. Como benefício e conforme recomendado pelo projeto ISAAC, nossa amostra foi muito abrangente, atingindo praticamente todas as camadas socioeconômicas em relação à renda e à escolaridade. Além disso, a distribuição das escolas foi bem equilibrada, abarcando as diversas regiões da cidade.

Concluindo, o presente estudo mostrou que a prevalência para rinoconjuntivite é elevada em Passo Fundo, RS. Houve forte componente ambiental (condições de moradia) como fator de risco independente para rinoconjuntivite, bem como a sensibilidade a polens de gramíneas (*L. perenne*) e ácaros da poeira doméstica. História familiar de atopia (rinite nos pais e eczema) e uma história pessoal de eczema foram fatores de risco independentes para rinoconjuntivite. Compartilhar dormitório mostrou-se fator de proteção independente.

Financiamento

Este trabalho foi apoiado pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

Referências

1. Batlles-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubí-Ruiz T, et al. Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almeria. ISAAC Phase II, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(3):135-41.
2. Bousquet J, Anto J, Auffray C, et al. MedDALL (Mechanisms of Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to system medicine. *Allergy* 2011;66:596-604.
3. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen NA, et al. Brazilian ISAAC Group. Is allergic rhinitis a trivial disease? *Clinics* 2011;66(9):1573-77.
4. Bousquet J, Van Cauwenberger N, Khaltaev N, and the Aria Workshop Group for the World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
5. Cruz AAA, Popov T, Pawankar R, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007;62(Suppl 84):1-41.
6. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, et al. Epidemiology evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S201-5.
7. Hamouda S, Karila C, Connault T, et al. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based-study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:761-6.
8. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al and the ISAAC Phase Three Study Group. Global map of prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
9. Solé D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, et al., Latin American ISAAC Study Group. Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children – Results of the

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e127-e136.

10. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes CI, et al., ISAAC – Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(5):341-6.

11. Porto-Neto AC, Annes D'Agostini R, Menna-Barreto SS, et al. Prevalence and Severity of Asthma, Rhinitis, and Atopic Eczema in 13-to 14 year-old schoolchildren from southern Brazil. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2006;2:3-10.

12. Weinmayr G, Forastier F, Weiland SK, et al., and the ISAAC Phase Two Study Group. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitization to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008;32:1250-61.

13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). <http://www.Ibge.gov.br> (14 August 2012, date last accessed).

14. International Study of Asthma and Allergies Diseases – ISAAC Module Phase II. Münster (Germany): ISAAC Coordinating Committee; 1998, 70 p. <http://Isaac.auckland.nz/phasetwo/phasetwomodules.pdf>. (14 August 2012, date last accessed).

15. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptoms questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:95-101.

16. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-12.

17. Weiland SK, Björkstén B, Brunekeff B, et al., and the ISAAC Phase II Study Group - Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;406-12.

18. Hoffmann WA, Pons JA, Janer JL. Sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J Publ Health* 1934;9:283-98.
19. Esteves PC, Trippia SG, Rosário Filho NA, et al. Validation of ISAAC questionnaire for perennial and seasonal allergic rhinitis in Curitiba. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol* 1999;22(4):106-13.
20. Rosário Filho NA. Alergia polínica em crianças: relato de quatro casos. *J Pediatr (Rio J)* 1987;62:271-5.
21. Vieira FM, Ferreira EM, Matter LB. Is the prevalence of pollinosis associated to *Lolium multiflorum* cultivation? *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2005;28(1):47-52.
22. Rosário Filho NA. Pollinosis in Brazil: changing concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:819-20.
23. Steward AW, Asher IM, Clayton TO, et al. The effect of season-of-response to ISAAC questions about asthma, rhinitis e eczema in children. *International Journal of Epidemiology* 1997;26:126-36.
24. Riedi CA, Rosario NA, Ribas LFO, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but no asthma and atopic eczema in teenagers. *J Invest Allergol Immunol* 2005;15(3):183-8.
25. Dold S, Wjst M, Von Mutius E, et al. Genetick risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch D Child* 1992;67:1018-22.
26. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, et al. Home dampness, current allergic diseases, and respiratory infections among young adults. *Thorax* 2000;56:462-7.
27. Tischer CG, Hohmann, Thiering E, et al., & as part of the ENRIECO consortium. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohort: an ENRIECO initiative. *Allergy* 2011;66:1570-9.
28. Lima AO, Dias da Costa P, Galeno R, et al. Pollinosis in Brazil. *Ann Allergy* 1946;4:13-7.

29. Esteves PC, Rosário Filho NA, Trippia SG, et al. Prevalence of perennial and seasonal allergic rhinitis with atopic sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) and *Lolium multiflorum* (LOLIUM) in schoolchildren and adults in Curitiba. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2000;23(6):249-59.
30. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergies at Age 7. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
31. Beck LA, Leung DYM. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S258-63.
32. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-5.
33. Strachan DP. Family Size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax* 2000;55(Supp 1):S2-S10.
34. Asher IM, Steward AW, Mallol J, et al., and The ISAAC Phase One Study Group. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respiratory Research* 2010;11:8.
35. Foliaki S, Annesi-Maesano I, Tuuatu-Potoi N, et al. Risk factors for symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: an ISAAC Phase III study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(7):799-806.
36. Fireman P. Therapeutics approaches to allergic rhinitis: treating the child. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S616-21.

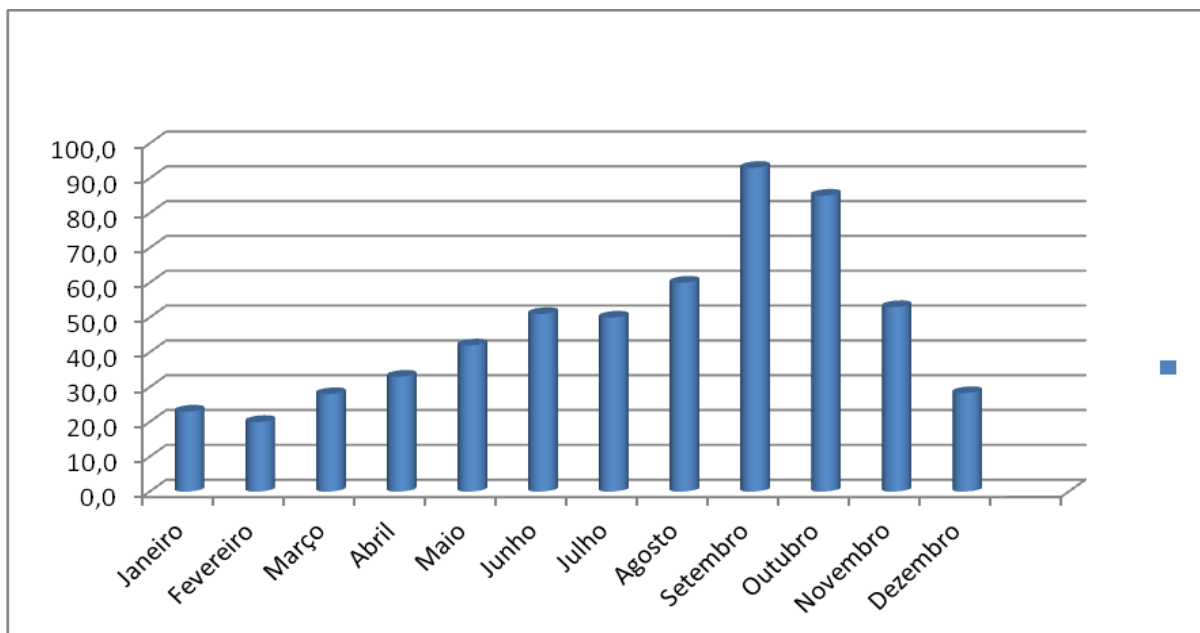
Legendas de figuras

Figura 1. Meses em que os sintomas nasais e oculares ocorrem com mais frequência em uma população de escolares entre oito e doze anos de idade, residentes de Passo Fundo, RS (n=2003)

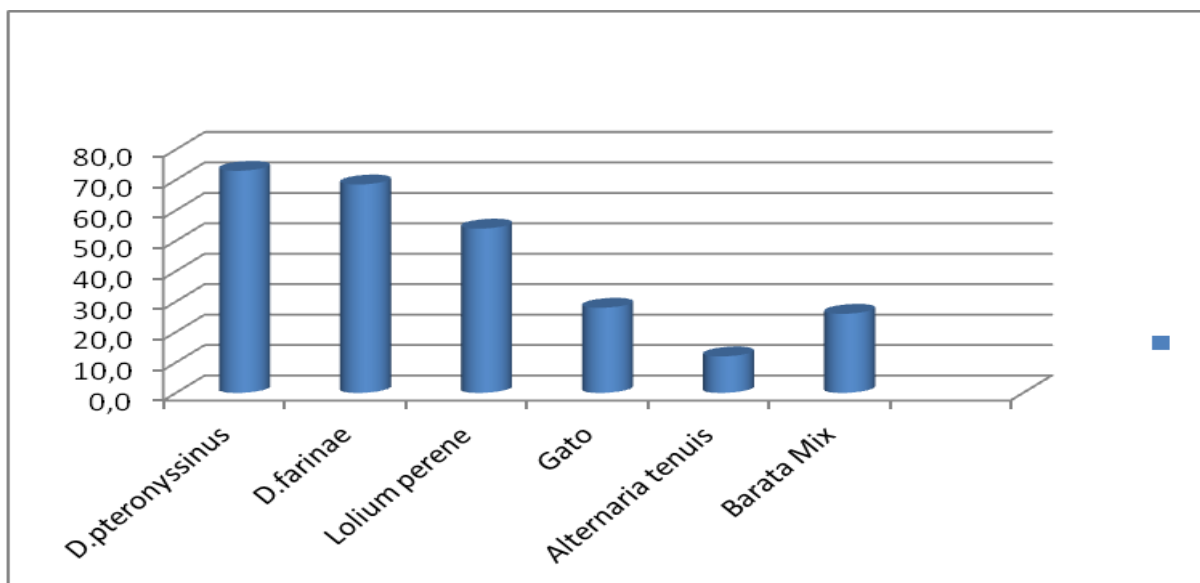


Figura 2. TCHI positivo para vários alérgenos em crianças com rinoconjuntivite da subamostra de escolares entre oito e doze anos de idade, residentes em Passo Fundo, RS (n=878)

Tabela 1. Prevalência (%) de rinite e sintomas relacionados (QE) em escolares entre oito e doze anos de idade, residentes em Passo Fundo, RS (n=2003)

	n	Freq	%
Espirros, coriza ou nariz entupido em qualquer momento na ausência de gripe ou resfriado	2003	1147	57,3
Rinite nos últimos 12 meses	2003	1062	53,0
Rinoconjuntivite últimos 12 meses	2003	754	37,6
Seu filho já teve rinite alérgica	2003	703	35,1
Seu filho tem rinite por pólen (na primavera?)	2003	558	27,9
Rinite interferiu nas atividades diárias	2003		
# Nunca		1219	60,9
# Ocasionalmente		489	24,4
# Frequentemente		223	11,1
# Muito		72	3,6
Rinite nos últimos 12 meses (meninos)	2003	483	52,6
Rinite nos últimos 12 meses (meninas)	2003	579	53,4
Rinoconjuntivite últimos 12 meses (meninos)	2003	334	36,3
Rinoconjuntivite últimos 12 meses (meninas)	2003	420	38,7

Tabela 2. Resultados demográficos dos questionários complementares de uma subamostra de escolares entre oito e doze anos de idade, residentes em Passo Fundo, RS (n=878)

Meninos	377 (42,9%)
Peso nascimento $\geq 2,5$ kg	681 (77,6%)
Parto prematuro	125 (14,2%)
Parto cesariano	448 (51%)
Leite materno ≥ 6 meses	431 (49%)
Tabagismo materno gravidez	131 (15%)
Tabagismo materno presente	216 (24,6%)
Nível escolar ≤ 8 anos de estudo	375 (40%)
≥ 1 irmão mais velho	503 (57,3%)
Casa úmida	221 (25,7%)
Morar em bairro pobre	275 (31,3%)
Rinite paterna	241 (27,4%)
Rinite materna	354 (40%)
Asma materna	101 (11,5%)
Asma paterna	72 (8,2%)
Eczema materno	29 (3,3%)
Eczema paterno	26 (3,0%)
Atopia	487 (55,5%)
Idade (anos)	$9,9 \pm 0,9$
Gato doméstico atualmente	165 (19%)
Gato doméstico 1º ano de vida	110 (12,5%)
Renda ≤ 1 SM por mês	171 (20%)
Obeso	250 (28%)
Qualquer helminto ou protozoário no EPF	130 (15%)

Obeso = IMC (kg/m^2) ≥ 85 percentual por idade.

Tabela 3. Análise univariada de fatores associados à rinoconjuntivite entre escolares de oito a doze anos de idade, residentes em Passo Fundo, RS (n=878)

Fator	Exposto	Total	% exposto	OR	IC 95%	p
Renda familiar \leq 1 SM	171	852	20,0	0,72	0,51–1,01	0,06*
Nível escolar \leq 8 anos de estudo	375	857	43,7	0,64	0,49–0,84	0,001
Parto cesariano	448	876	51,0	1,58	1,27–2,06	0,001
Asma materna	101	874	11,5	1,78	1,17–2,71	0,007
Rinite materna	354	873	40,5	2,24	1,70–2,95	<0,001
Eczema materno	29	874	3,3	2,71	1,22–6,04	0,011
Asma paterna	72	871	8,2	1,53	0,94–2,48	0,083*
Rinite paterna	241	871	27,6	2,40	1,77–3,26	<0,001
Eczema paterno	26	870	3,0	2,29	1,01–5,20	0,041
Bronquiolite com \leq 2 anos	309	878	35,1	2,05	1,54–2,71	<0,001
Compartilhar quarto atualmente	504	878	57,4	0,67	0,51–0,89	0,004
Gato intradomiciliar atualmente	165	874	19,0	0,75	0,53–1,06	0,099*
Tabagismo materno atualmente	216	871	25,0	0,67	0,49–0,92	0,012
Tabagismo materno gravidez	131	842	15,5	0,67	0,46–0,98	0,039
Casa úmida atualmente	221	858	25,7	1,76	1,29–2,39	<0,001
Casa úmida 1º ano de vida	209	878	24,0	1,99	1,46–2,74	<0,001
Casa com mofo atualmente	139	864	16,0	1,73	1,20–2,50	0,003
Casa com mofo 1º ano de vida	126	878	14,3	1,99	1,35–2,20	<0,001
Paracetamol >12x por ano	430	860	50,0	1,44	1,10–1,89	0,008
Morar em rua com tráfego intenso de caminhões	471	870	54,1	1,63	1,24–2,13	<0,001

Fator	Exposto	Total	% exposto	OR	IC 95%	p
Usar antibióticos durante os primeiros 6 meses de vida	368	850	43,3	1,53	1,16–2,0	0,002
Eczema durante os primeiros 2 anos de vida	82	878	9,3	1,67	1,05–2,64	0,028
Eczema atual	182	878	20,7	2,60	1,85–3,64	<0,001
Asma ativa	339	878	38,6	3,40	2,56–4,52	<0,001
Verminose EPF	77	878	8,8	0,56	0,34–0,92	0,021
Sensibilizado a Dp + Df	436	878	49,6	2,29	1,98–2,64	<0,001
Sensibilizado a gato	139	878	15,8	6,76	4,31–10,62	<0,001
Sensibilizado a <i>A. tenuis</i>	58	878	6,6	6,31	3,15–12,66	<0,001
Sensibilizado a <i>L. perenne</i>	245	878	27,9	18,76	12,21–28,82	<0,001
Sensibilizado a mix de barata	169	878	19,2	2,21	1,57–3,12	<0,001

IC 95% = Intervalo de confiança 95%;

Dp + Df = *D. pteronyssinus* e *D. farinae*;

*Não significativa estatisticamente.

Tabela 4. Fatores de risco associados à presença de rinoconjuntivite identificados pela regressão logística multivariada (n=878)

	OR	IC 95%	p
Sensibilizado a <i>L. perenne</i> (azevém)	14,03	7,75–25,40	<0,001
Eczema materno	3,39	0,81–14,11	0,094*
Eczema paterno	3,35	1,05–10,71	0,041
Sensibilizado a Dp + Df	2,82	1,77–4,52	<0,001
Casa com mofo atualmente	2,09	1,16–3,75	0,014
Rinite materna	2,25	1,45–3,51	<0,001
Casa úmida 1º ano de vida	2,05	1,21–3,48	0,008
Eczema atual	1,97	1,16–3,36	0,001
Bronquiolite	1,78	1,10–2,90	0,019
Rinite paterna	1,73	1,06–2,82	0,028
Asma ativa	1,53	0,96–2,45	0,073*
Compartilhar quarto atualmente	0,50	0,32–0,79	0,003

IC 95% = Intervalo de confiança 95%;

Dp + Df = *D. pteronyssinus* e *D. farinae*;

*Não significante estatisticamente.

ARTICLE II

Submitted to the *American Journal Rhinology & Allergy*

**Prevalence and risk factors for rhinoconjunctivitis in schoolchildren from southern,
Brazil**

Arnaldo Carlos Porto Neto MD, MSc¹, Dirceu Solé MD, PhD², Vânia N. Hirata MSc³, Sérgio Saldanha Menna Barreto MD, PhD⁴, Alexandre B. Guimarães⁵, Estéfano A. Negri⁵

¹*Unit Clinical Research – Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo, Rio Grande do Sul (RS), Post Graduation on Children Health and Adolescent, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS.*

²*Professor and Chair of the Division of Allergy, Clinical Immunology and Rheumatology, Department of Pediatrics, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), Escola Paulista de Medicina (EPM), São Paulo (SP).*

³*Epidemiologist of the GPPG at the Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), Porto Alegre, RS.*

⁴*Professor of Medicine and Chief of the Pneumology Division at the HCPA – UFRGS.*

⁵*Medical Students – Medical School, Universidade de Passo Fundo (UPF), Passo Fundo, RS.*

The authors state that the project was approved by the Research Ethics Committee of UFRGS, protocol n. 12878.

Mailing address:

Arnaldo Carlos Porto Neto

Rua Gabriel Bastos, 110

CEP: 99020-100

Passo Fundo, RS

Phone/fax: +55 (54) 3312-2714

Email: acpn.cada@gmail.com

Abstract

Background: allergic rhinitis affects 10–30% of children in developing countries, and its frequency has recently increased in the last few decades, probably due to changes in the environment and life style. **Objective:** to assess the prevalence, severity, and risk factors for rhinoconjunctivitis in schoolchildren (8–12 years old) from Passo Fundo city, Rio Grande do Sul (RS), southern Brazil. **Methods:** cross-sectional study with students from public and private schools. Parents or guardians from a representative sample of this population (n=2003) answered a standardized written questionnaire (WQ) and a supplementary questionnaire (SQ) from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase two. A subgroup (n=878) was randomly selected to undertake skin prick test for standardized aeroallergens and protoparasitological exam. Height, weight, and body mass index of each child in this subgroup was measured. **Results:** the prevalence of current rhinitis was 53%; rhinoconjunctivitis, 37.5%; moderate-to-severe rhinitis, 14.6%; allergic rhinitis, 35.1%; and pollen rhinitis (hay fever), 27.9%. Positive skin prick test (SPT) to at least one allergen occurred in 55% of children. Risk factors for rhinoconjunctivitis were: history of maternal and paternal rhinitis, paternal eczema, current eczema, positive SPTs to ryegrass and house dust mites, bronchiolitis at ≤ 2 years old, damp and mould home. Sharing bedroom was a protective factor. **Conclusion:** the prevalence of rhinoconjunctivitis in our sample was higher than that reported at other sites, including elsewhere in Brazil. We observed strong association of rhinoconjunctivitis with family history of atopy, personal history of current eczema, and environmental factors. Sharing a bedroom had protective effect.

Key words: rhinitis, rhinoconjunctivitis, allergy, children, epidemiology, ISAAC, risk factors, prevalence, atopy, pollinosis.

Introduction

Over the last few decades, there was an increase in childhood allergic diseases and sensitization. Such phenomena are characterized as “allergic diseases epidemics”¹. In a relatively short period of time, significant genetic changes in a population cannot explain this increase, and, thus, we must look for other underlying causes such as changes in environmental factors².

Rhinitis is not a trivial disease; it often coexists with asthma as many as 80–90% of asthma patients have rhinitis^{3,4,5,6,7}, causing a potential increase in the severity of asthma with a negative impact on the quality of life of the patient, as well as increased treatment costs^{4,5}. Allergic rhinitis usually appears before the clinical start of asthma symptoms and has been identified as a risk factor for developing asthma in children and adults^{3,4,5}.

The prevalence of rhinitis, asthma and atopic eczema was evaluated among 6-7 year-old children and 13-14 year-old children in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase III. Data varied around the world, with a tendency to be high in some countries^{8,9}. In Brazil, data from ISAAC phase III showed an average prevalence of rhinoconjunctivitis of 12.6% in children from 6 to 7 years old, varying from 10.6% in Manaus (Amazonia) to 17.4% in Salvador (Bahia)¹⁰. In turn, for adolescents from 13 to 14 years old, the average prevalence was 14.6%, varying from 8.9% in Nova Iguaçu (Rio Janeiro) to 28.5% in Manaus (Amazonia)¹⁰. In Passo Fundo (RS), southern Brazil, the prevalence of current rhinitis was 29.5% among children aged 13–14, and for rhinoconjunctivitis, this prevalence was 15.9% among the same age group¹¹.

Data from ISAAC phase two (ISAAC II) also showed a wide global variation in the prevalence of rhinitis and rhinoconjunctivitis among the 22 countries and 32 centers that participated in the study. The prevalence of rhinitis varied from 2.7% (Pichincha, Ecuador) to

23.2% (Beijing, China), and for rhinoconjunctivitis, the prevalence varied from 1.5% (Pichincha, Ecuador) to 24.5% (Almeria, Spain)¹².

The aim of this study was to describe the epidemiology of symptoms of rhinitis in schoolchildren from 8 to 12 years old in a medium-sized city in southern Brazil. We also investigate important known risk factors for rhinoconjunctivitis, using a standardized and validated protocol (ISAAC II questionnaires).

Materials and methods

A cross-sectional study of students enrolled in 30 public and private schools who resided in the urban zone of the city of Passo Fundo, RS, in southern Brazil was performed. The 30 schools were selected from 75 basic education schools by a systematic random selection. Passo Fundo is located north of the state of Rio Grande do Sul (south latitude 28° 03'25'', west longitude 51° 50'17''), and it has an estimated population of 186,000 residents (97.5% live in urban areas) who are mainly Caucasian (88.3%) and European descents (Portuguese, Italian, and German). The annual per capita income is approximately US\$9,900.00¹³. The weather is mild, with an average annual temperature of 17.5°C, ranging from 8.9°C to 28.3°C. The average air humidity is 72%.

Three thousand ISAAC standard written questionnaires (WQs) and supplementary questionnaires (SQ) which contained question regarding environmental exposure to infectious agents, allergens, diet habits (ISAAC phase II)¹⁴ were distributed to the schools between August and December 2008. A total of 2,003 questionnaires were returned properly filled out by the parents and/or guardians. The questionnaires were previously validated with the Portuguese idiom (Brazilian culture)¹⁵.

From this initial sample (n=2,003), 1,000 (50%) were authorized by their parents or guardians to continue the study. These students were invited to undergo skin prick tests (SPTs) with a standard load of inhaled allergens, protoparasitological stool examination (PSE), weight and height assessment, and body mass index (BMI) calculation. One hundred twenty-two students refused to undergo the SPT and were thus excluded from the sample, leaving a final of 878 students in the subsample.

The SPTs were performed by puncture technique¹⁶, and allergenic extracts were used consisting of standard battery comprising positive histamine (10 mg/mL) and negative control (0.5% phenolate solution and glycerinated solution), *Dermatophagoides pteronyssinus* (*Dp*), *Dermatophagoides farinae* (*Df*), *Alternaria tenuis* (*A. tenuis*), cat hair, grass pollen (*Lolium perenne*), and cockroach mix (50% *Periplaneta*, 50% *Blattella germanica*). The standardized extracts are provided by FDA- Allergenic, Rio Janeiro, Brazil. The SPT was carried out by research (ACPN) at selected student's school using puncture technique and using individual disposable metallic lancets (ALK-ABELLÓ, Hørsholm, Denmark) for each extract. A test response was considered positive for one of the allergens used when the prick test resulted in a wheal of at least 3 mm in presence of negative control equal zero and positive control of at least 3 mm¹⁷.

Stool samples were collected every other day, packed with wooden spatulas and put in plastic 80 ml receptacles with screw lids after 30 ml of preservatives (MIF modified NewProv, Pinhais, Paraná, Brazil) had been added. All stool samples were labeled with the name of the student and school and the code number for each student used for this study. The samples were stored at home in the refrigerator and then transported to the laboratory by the investigator. The stool analysis was performed at the Parasitological Laboratory at the School of Pharmacy and Biochemistry of the University of Passo Fundo as described¹⁸.

Definitions

The presence of atopy was defined as a positive SPT to any of the aeroallergens or antigens tested. Current rhinitis was identified if their parents answered affirmatively to the following question: “In the past 12 months, has the child have problems with sneezing or a runny or blocked nose when he or she DID NOT have a cold¹?” The presence of rhinoconjunctivitis was defined by the affirmative answer to the following: “In the past 12 months has your son/daughter had these nasal problems accompanied by itchy or watering eyes during the last 12 months”¹? Doctor diagnosed rhinitis was defined by the affirmative answer to the question: “has your son/daughter ever had rhinitis¹? Pollen allergic rhinitis was present based on affirmative answers to the earlier question concerning symptoms of rhinoconjunctivitis and to the question “Does your son/daughter have pollen rhinitis (in the spring)?”¹⁹ Severe rhinitis was determined by the affirmative answer to the question: “In the past 12 months, how did nose problems interfere with your child’s daily activities (a moderate amount and/or a lot)?” Infection by geohelminths was considered positive when one or more of the three PSE samples from a single child contained eggs or larvae. Poor neighborhood was classified using the response “the family lived in a suburban area with few parks and gardens¹⁷”. Damp house was indicated based on affirmative answer to the question “does or did your child’s home have damp spots on the walls or ceiling¹⁴? Mould house was based on affirmative answer to the question “does or did your child’s home have visible moulds or fungus on the walls or ceiling?¹⁴ Living in a street with intense truck traffic was indicated by affirmative answer to the question “how often do trucks pass through the street where you live, on weekdays? (Frequently through the day and/or almost the whole day)¹⁴”. House dust mite (HDM) is SPT positive for *Dermatophagoides pteronyssinus* and *Dermatophagoides farina*.

Statistical analysis

The analysis was performed with the statistical program SPSS 18.0 (SPSS Inc. 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: USA). Differences between proportions were assessed with the chi-square test for heterogeneity and with Fisher's exact test when necessary. The odds ratio (OR) and the 95% confidence interval (95% CI) were calculated for simple and multiple logistic regression to measure the magnitude of the effect.

Factors with $p < 0.2$ from univariate analysis were included in the multivariate logistic regression analysis using the method of variable selection by *Backward Stepwise* when p was < 0.10 so that the variables remained in the model. Factor $p < 0.05$ was considered significant.

This study was approved by the Committee of Ethics and Research of the Federal University of Rio Grande do Sul.

Results

The prevalence of rhinitis and rhinoconjunctivitis are shown in table 1. In Figure 1 we observe the months were symptoms of rhinoconjunctivitis were more frequent (Fig. 1). The demographic characteristics of the subsample ($n=878$) are shown in Table 2. The average age was 9.9 ± 0.9 years old. We observed that 49% of schoolchildren were breastfed for ≥ 6 months, and 14% had been born prematurely. Fifteen percent of mothers smoked during pregnancy, and 25% currently smoked (Table 2). Almost one-third of the schoolchildren lived in poor neighborhoods, and $\sim 25\%$ lived in a damp house with signs of mould on the walls. Regarding family income, 171 (20%) children lived in a family that earned ≤ 1 national minimum wage per month (NMW). About 26% of the schoolchildren were above the ideal weight for their age (BMI > 85 th percentile) (Table 2).

In the subsample, 55.5% (487/878) of schoolchildren were identified as atopic, regardless of whether they had rhinoconjunctivitis or not. From these, 411 (84.4%) were polysensitized. Similarly, 80% of the children with rhinoconjunctivitis were atopic, and from these, 88.5% were polysensitized. Of the children whose SPT were positive for ryegrass (217/245), 88.6% had symptoms of rhinoconjunctivitis (OR = 18.8; 95% CI = 12.21–28.82; $p < 0.001$). Fig. 2 shows the percent of children with rhinoconjunctivitis who were positive for the various allergens as determined by the SPT.

The associated factors that were assessed with the univariate analysis are shown in Table 3. Factors with values of $p < 0.20$ were included in the logistic regression model. The factors significantly associated with rhinoconjunctivitis based on a univariate analysis were as follows: low level of maternal education, delivery by Delivery C-section, maternal asthma, maternal rhinitis and eczema, paternal rhinitis and eczema, having had bronchiolitis at ≤ 2 years old, living or having lived in a damp house and/or with mould, using paracetamol more than 12 times per year, using antibiotics during the first 6 months of life, having had eczema before 2 years old, current eczema, current asthma, and being sensitized to grass pollen (*Lolium perenne*) and/or house dust mites. We identified a negative association with currently sharing a bedroom, having verminosis (positive PSE to helminthes), and maternal smoking (currently or during pregnancy).

In the multivariate analysis, the following remained independent risk factors for rhinoconjunctivitis: maternal rhinitis, paternal rhinitis and eczema, being sensitized to ryegrass (*L. perenne*) and/or house dust mites, current eczema, currently living in a house with mould, having lived in a damp house during the first year of life, and having had bronchiolitis ≤ 2 years old. Sharing a bedroom during the first year of life was identified as a protective factor. Current asthma and maternal eczema were not statistically significant in the multivariate analysis (Table 4).

Discussion

We determined the prevalence of active rhinitis, rhinoconjunctivitis, and associated symptoms, as well as factors associated with rhinoconjunctivitis in schoolchildren from 8 to 12 years old, who were residents of the city of Passo Fundo, RS, southern Brazil.

The prevalence of rhinoconjunctivitis identified here was higher than findings from other centers participating in ISAAC phase II, which was performed in 22 countries with the same method¹². The prevalence of rhinoconjunctivitis was also above the values for national averages found during ISAAC phase III¹⁰ and more than twice as high as findings of a previous study performed in Passo Fundo¹¹. In Brazil, ISAAC study phase II¹² was performed in the city of Uruguaiana, located west of the state of RS, where the prevalence of rhinoconjunctivitis was 21% lower than the findings in our study. In this same study, allergic sensitization for seasonal allergens as determined with the SPT was 2%. However, in the present study, allergic sensitization was 28% (245/878), and 54% of children with symptoms of rhinoconjunctivitis tested positive for *L. perenne* with the SPT. This grass is extensively cultivated in this region, where it is mainly intercropped with oat in soil tillage for soy and corn. According to studies performed in southern Brazil, *Lolium multiflorum* (ryegrass) is the grass mainly responsible for seasonal diseases in that environment^{20,21,22}.

We also observed a significantly higher prevalence of rhinoconjunctivitis as compared to our previous study (16% in 2006; 37.6% in 2012, $p < 0.001$)¹¹. Two possible explanations for this increase are a better knowledge of the disease among parents and a memory bias. Seasonality influences the answers of the WQ for allergic rhinitis, unlike eczema, which does not incur memory bias regarding seasonality²³. In the present study, the WQ was answered from August to December, when rhinitis symptoms are typically higher in our environment. However, a study performed in Curitiba (Paraná)²⁴ assessed the prevalence of

rhinoconjunctivitis in schoolchildren from 13–14 years old and documented an increase in the prevalence of rhinoconjunctivitis from 13.9% in 1995 to 17.2% in 2001. One possible explanation is an earlier sensitization to the pollen of this grass as compared with that of previous years.

Rhinitis and atopy are generally caused by genetic predisposition and interactions with the environment. Genetics clearly plays an important role. Approximately 20–30% of the general population and 10–15% of children are atopic. When both parents are atopic, the risk more than quadruples, reaching 50%; and the risk increases to almost 72% when both parents have the same atopic manifestation³⁶. In another study, Dold et al.²⁵ showed that the risk for rhinitis is higher when one of the parents has allergic rhinitis (OR = 3.6), and, apparently, the risk is lower when one of the parents has either asthma (OR = 2.5) or atopic eczema (OR = 1.7). Our study showed a strong association between a family history of rhinitis (father and/or mother) and the risk of developing rhinoconjunctivitis. Regarding eczema, only paternal eczema remained as a statistically significant independent factor in the multivariate analysis.

In addition to genetics, the environment is important for the development of allergic diseases. There is a connection between respiratory symptoms in children living in a damp house and sensitization to house dust mites and/or fungi. Even if the level of exposure is low, a significant risk for sensitization to both mites and fungi may be present²⁶. A recent meta-analysis suggested that living in a house with mold during the first year of life is associated to a greater risk of asthma in preschoolers and to allergic rhinitis in school-aged children²⁷. In the present study, living in a house with signs of mould on the walls, and having lived in damp house during the first year of life were independent risk factors for rhinoconjunctivitis from 8 to 12 years old.

The occurrence of pollen disease in Brazil is recent, with the first cases described in the 1940's²⁸. Pollinosis in children was primarily described by Rosario in 1987²⁰. It later

became clear that pollen allergy is an issue in the states of southern Brazil^{21,22}. Grass pollen, especially from the *Lolium* genus, is the main sensitizing allergen in our environment. In a study on the prevalence of perennial and seasonal allergic rhinitis in Curitiba city, state of Paraná, southern Brazil, rhinoconjunctivitis was identified in 28% of schoolchildren from 13–14 years old, and in 47% of adults. From these, 1.8% of adolescents and 10.4% of adults tested positive during a SPT for *L. multiflorum*²⁹. In the present study, 28% of schoolchildren tested positive in the SPT for *L. perenne*, which was a strong independent risk factor for allergic rhinoconjunctivitis (OR = 14.00).

Bronchiolitis during the first 2 years of life has been associated with the risk of asthma and allergy at age 7³⁰. In that same study, rhinoconjunctivitis was found in 14.9% of the cases versus 2% of controls. In our study, 63.4% of the children with bronchiolitis at ≤ 2 years old were atopic from 8 to 12 years old.

Eczema often precedes the development of asthma and allergic rhinitis³¹, suggesting that eczema may be an entry point of subsequent allergic diseases. About 50% of patients with atopic eczema develop asthma or allergic rhinitis³². In our study, schoolchildren with active eczema had a ~2-fold higher chance of having rhinoconjunctivitis at 8-12 years old (OR = 1.97).

The hygiene hypothesis³³ suggests a protective effect of having a large family with many children living in the same environment and often sharing the same bed. Such an environment could favor viral infections and even increase the exposure to endotoxins, thus protecting a child from sensitization to aeroallergens, asthma, and rhinitis. In the present study, sharing a bedroom from 8-12 years old was an independent protection factor for rhinoconjunctivitis.

In the present study, we were not able to verify previously reported associations between rhinoconjunctivitis and the consumption of fruits, margarine (trans fat), and soda;

residing in a poor neighborhood or rural zone; having carpet in the bedrooms; or having contact with farm animals over the first year of life. Some of these were either risk or protective factors in other studies^{33,34,35}. Verminosis was a significant protective factor here only in the univariate analysis and was not indicated as an independent protective factor after the multivariate regression. Unlike the findings from another study¹, current asthma was not an independent risk factor for rhinoconjunctivitis among these schoolchildren in Passo Fundo (RS).

The present study has some limitations. It is a cross-sectional study performed with questionnaires answered by parents or guardians in their own homes, and this may have caused a memory or confusion bias. For some parents, interpreting the questions may have been difficult, because 40% of mothers reported having ≤ 8 years of school education (i.e., at most, basic education was completed). In addition, the distribution of these questionnaires during the months when the symptoms of rhinitis are more intense may have led to a memory bias. To its advantage, and as recommended by the ISAAC project, our sample was very broad, reaching nearly all socioeconomic levels regarding income and schooling. In addition, the distribution of schools was balanced and reached several regions.

In conclusion, the present study showed that the prevalence of rhinoconjunctivitis is elevated in Passo Fundo city, RS southern Brazil. We observed a strong environmental component (living conditions) as an independent risk factor for rhinoconjunctivitis, as well as sensitization to grass pollen (*L. perenne*) and house dust mites. A family history of atopy (parental rhinitis and eczema) and a personal history of eczema were independent risk factors for rhinoconjunctivitis. Sharing a bedroom was an independent protective factor.

Funding

This work was supported by the Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

References

1. Batlles-Garrido J, Torres-Borrego J, Rubí-Ruiz T, et al. Prevalence and factors linked to allergic rhinitis in 10 and 11-year-old children in Almeria. ISAAC Phase II, Spain. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2010;38(3):135-41.
2. Bousquet J, Anto J, Auffray C, et al. MedDALL (Mechanisms of Development of ALLergy): an integrated approach from phenotypes to system medicine. *Allergy* 2011;66:596-604.
3. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen NA, et al. Brazilian ISAAC Group. Is allergic rhinitis a trivial disease? *Clinics* 2011;66(9):1573-77.
4. Bousquet J, Van Cauwenberger N, Khaltaev N, and the Aria Workshop Group for the World Health Organization. Allergic rhinitis and its impact on asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001;108:S147-334.
5. Cruz AAA, Popov T, Pawankar R, et al. Common characteristics of upper and lower airways in rhinitis and asthma: ARIA update, in collaboration with GA(2)LEN. *Allergy* 2007;62(Suppl 84):1-41.
6. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, et al. Epidemiology evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S201-5.
7. Hamouda S, Karila C, Connault T, et al. Allergic rhinitis in children with asthma: a questionnaire-based-study. *Clin Exp Allergy* 2008;38:761-6.
8. Aït-Khaled N, Pearce N, Anderson HR, et al and the ISAAC Phase Three Study Group. Global map of prevalence of symptoms of rhinoconjunctivitis in children: The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Phase Three. *Allergy* 2009;64:123-48.
9. Solé D, Mallol J, Camelo-Nunes IC, et al., Latin American ISAAC Study Group. Prevalence of rhinitis-related symptoms in Latin American children – Results of the

International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase three. *Pediatr Allergy Immunol* 2010;21:e127-e136.

10. Solé D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes CI, et al., ISAAC – Grupo Brasileiro. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) – Phase 3. *J Pediatr (Rio J)* 2006;82(5):341-6.

11. Porto-Neto AC, Annes D'Agostini R, Menna-Barreto SS, et al. Prevalence and Severity of Asthma, Rhinitis, and Atopic Eczema in 13-to 14 year-old schoolchildren from southern Brazil. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology* 2006;2:3-10.

12. Weinmayr G, Forastier F, Weiland SK, et al., and the ISAAC Phase Two Study Group. International variation in prevalence of rhinitis and its relationship with sensitization to perennial and seasonal allergens. *Eur Respir J* 2008;32:1250-61.

13. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). <http://www.Ibge.gov.br> (14 August 2012, date last accessed).

14. International Study of Asthma and Allergies Diseases – ISAAC Module Phase II. Münster (Germany): ISAAC Coordinating Committee; 1998, 70 p. <http://Isaac.auckland.nz/phasetwo/phasetwomodules.pdf>. (14 August 2012, date last accessed).

15. Vanna AT, Yamada E, Arruda LK, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood: validation of the rhinitis symptoms questionnaire and prevalence of rhinitis in schoolchildren in São Paulo, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2001;12:95-101.

16. Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979;34:209-12.

17. Weiland SK, Björkstén B, Brunekeff B, et al., and the ISAAC Phase II Study Group - Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J* 2004;406-12.

18. Hoffmann WA, Pons JA, Janer JL. Sedimentation concentration method in schistosomiasis mansoni. *Puerto Rico J Publ Health* 1934;9:283-98.
19. Esteves PC, Trippia SG, Rosário Filho NA, et al. Validation of ISAAC questionnaire for perennial and seasonal allergic rhinitis in Curitiba. *Rev. Bras. Alerg. Imunopatol* 1999;22(4):106-13.
20. Rosário Filho NA. Alergia polínica em crianças: relato de quatro casos. *J Pediatr (Rio J)* 1987;62:271-5.
21. Vieira FM, Ferreira EM, Matter LB. Is the prevalence of pollinosis associated to *Lolium multiflorum* cultivation? *Rev Bras Alerg Imunopatol* 2005;28(1):47-52.
22. Rosário Filho NA. Pollinosis in Brazil: changing concepts. *J Allergy Clin Immunol* 1990;85:819-20.
23. Steward AW, Asher IM, Clayton TO, et al. The effect of season-of-response to ISAAC questions about asthma, rhinitis e eczema in children. *International Journal of Epidemiology* 1997;26:126-36.
24. Riedi CA, Rosario NA, Ribas LFO, et al. Increase in prevalence of rhinoconjunctivitis but no asthma and atopic eczema in teenagers. *J Invest Allergol Immunol* 2005;15(3):183-8.
25. Dold S, Wjst M, Von Mutius E, et al. Genetick risk for asthma, allergic rhinitis, and atopic dermatitis. *Arch D Child* 1992;67:1018-22.
26. Kilpeläinen M, Terho EO, Helenius H, et al. Home dampness, current allergic diseases, and respiratory infections among young adults. *Thorax* 2000;56:462-7.
27. Tischer CG, Hohmann, Thiering E, et al., & as part of the ENRIECO consortium. Meta-analysis of mould and dampness exposure on asthma and allergy in eight European birth cohort: an ENRIECO initiative. *Allergy* 2011;66:1570-9.
28. Lima AO, Dias da Costa P, Galeno R, et al. Pollinosis in Brazil. *Ann Allergy* 1946;4:13-7.

29. Esteves PC, Rosário Filho NA, Trippia SG, et al. Prevalence of perennial and seasonal allergic rhinitis with atopic sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* (Dp) and *Lolium multiflorum* (LOLIUM) in schoolchildren and adults in Curitiba. *Rev Bras Alerg Immunopatol* 2000;23(6):249-59.
30. Sigurs N, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy Is an Important Risk Factor for Asthma and Allergies at Age 7. *Am J Resp Crit Care Med* 2000;161:1501-7.
31. Beck LA, Leung DYM. Allergen sensitization through the skin induces systemic allergic responses. *J Allergy Clin Immunol* 2000;106:S258-63.
32. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK. Is rhinitis alone or associated with atopic eczema a risk factor for severe asthma in children? *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16:121-5.
33. Strachan DP. Family Size, infection and atopy: the first decade of the “hygiene hypothesis”. *Thorax* 2000;55(Supp 1):S2-S10.
34. Asher IM, Steward AW, Mallol J, et al., and The ISAAC Phase One Study Group. Which population level environmental factors are associated with asthma, rhinoconjunctivitis and eczema? Review of the ecological analyses of ISAAC Phase One. *Respiratory Research* 2010;11:8.
35. Foliaki S, Annesi-Maesano I, Tuuatu-Potoi N, et al. Risk factors for symptoms of childhood asthma, allergic rhinoconjunctivitis and eczema in the Pacific: an ISAAC Phase III study. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(7):799-806.
36. Fireman P. Therapeutics approaches to allergic rhinitis: treating the child. *J Allergy Clin Immunol* 2000;105:S616-21.

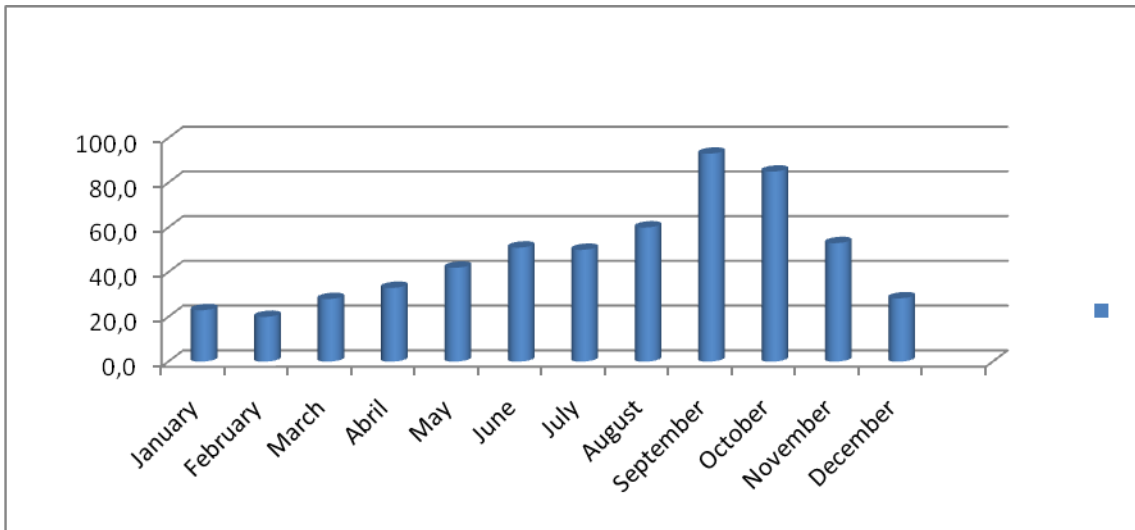
Figure legends

Figure 1. Months when nasal and ocular symptoms occurred most often in a population of 8 to 12 years-old schoolchildren who were residents of Passo Fundo, RS southern Brazil (n=2003)

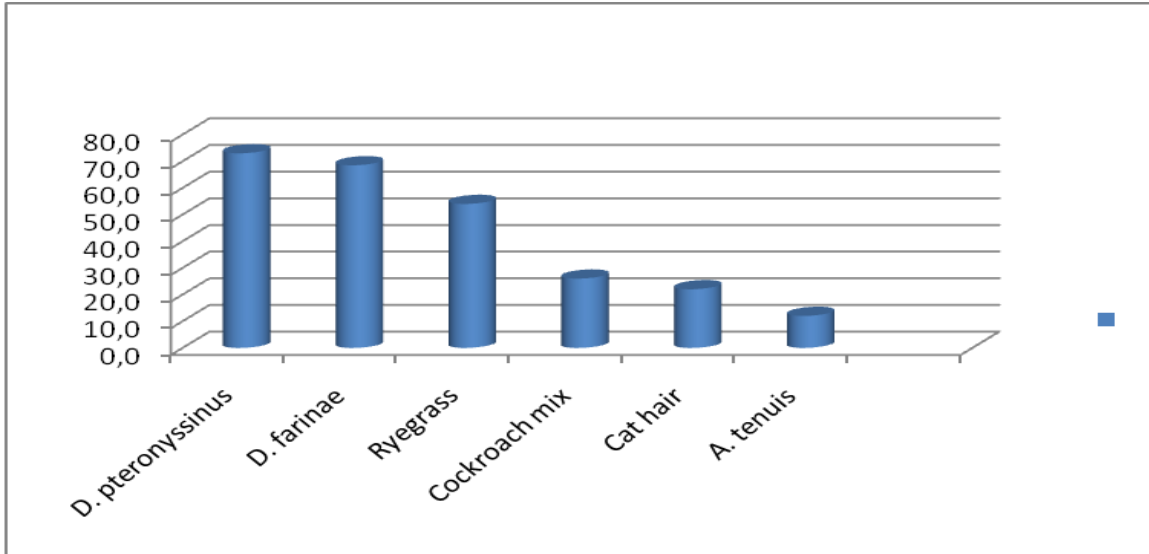


Figure 2. Positive SPT for various allergens in children with rhinoconjunctivitis from the subsample of 8 to 12 year-old schoolchildren who were residents of Passo Fundo RS, southern Brazil (n=878)

Table 1. Prevalence (%) of rhinoconjunctivitis and their related symptoms (WQ) in 8 to 12 year-old schoolchildren (n=2003)

	n	Freq	%
Sneezing, coryza or blocked nose any time in absence of cold or flu	2003	1147	57.3
Rhinitis during previous year	2003	1062	53.0
Rhinoconjunctivitis during previous year	2003	754	37.6
Has your child ever had allergic rhinitis	2003	703	35.1
Has your child ever had rhinitis by pollen (in spring time?)	2003	558	27.9
Rhinitis has interfered with daily activities	2003		
# Never		1219	60.9
# Occasionally		489	24.4
# Often		223	11.1
# a Lot		72	3.6
Rhinitis past year (boys)	2003	483	52.6
Rhinitis past year (girls)	2003	579	53.4
Rhinoconjunctivitis past year (boys)	2003	334	36.3
Rhinoconjunctivitis past year (girls)	2003	420	38.7

Table 2. Demographic results from supplementary questionnaires from a subsample of schoolchildren from 8 to 12 years old who were residents of Passo Fundo, RS, southern Brazil (n= 878)

Males	377 (42,9%)
Birth weight \geq 2.5 kg	681 (77.6%)
Premature birth	125 (14.2%)
Delivery by C-section	448 (51%)
Breastfed \geq 6 months	431 (49%)
Maternal smoking habit during pregnancy	131 (15%)
Maternal smoking habit present	216 (24.6%)
Maternal school level \leq 8 years of study	375 (40%)
\geq 1 older sibling	503 (57.3%)
Damp home	221 (25.7%)
Living in a poor neighborhood	275 (31.3%)
Paternal rhinitis	241 (27.4%)
Maternal rhinitis	354 (40%)
Maternal asthma	101 (11.5%)
Paternal asthma	72 (8.2%)
Maternal Eczema	29 (3.3%)
Paternal eczema	26 (3.0%)
Atopy	487 (55.5%)
Age (years old)	9.9 \pm 0.9
Cat indoor (currently)	165 (19%)
Cat indoor in first year life	110 (12.5%)
Income \leq 1 NMW per month	171 (20%)
Overweight	250 (28%)
Any helminths or protozoario in PSE	130 (15%)

Overweight = BMI (kg/m²) \geq 85th percentile for age.

Table 3. Univariate analysis of factors associated with rhinoconjunctivitis among schoolchildren from 8 to 12 years old who were residents of Passo Fundo, RS (n=878)

Factor	Exposed	Total	%			
			exposed	OR	95% CI	p
Family income \leq 1 NMW	171	852	20.0	0.72	0.51–1.01	0.062*
Maternal school level \leq 8 years of study	375	857	43.7	0.64	0.49–0.84	0.001
Delivery by C-section	448	876	51.0	1.58	1.21–2.06	0.001
Maternal asthma	101	874	11.5	1.78	1.17–2.71	0.007
Maternal rhinitis	354	873	40.5	2.24	1.70–2.95	<0.001
Maternal eczema	29	874	3.3	2.72	1.22–6.04	0.011
Paternal asthma	72	871	8.2	1.53	0.94–2.49	0.083*
Paternal rhinitis	241	871	27.6	2.40	1.77–3.26	<0.001
Paternal eczema	26	870	3.0	2.29	1.01–5.21	0.041
Bronchiolitis at \leq 2 years old	309	878	35.1	2.05	1.51–2.72	<0.001
Sharing bedroom currently	504	878	57.4	0.67	0.52–0.89	0.004
Indoor cat currently	165	874	19.0	0.75	0.53–1.06	0.099*
Maternal smoking currently	216	871	25.0	0.67	0.49–0.92	0.012
Maternal smoking pregnancy	131	842	15.5	0.67	0.45–0.98	0.039
Damp house currently	221	858	25.7	1.76	1.29–2.39	<0.001
Damp house 1 st year of life	209	878	24.0	1.99	1.46–2.74	<0.001
Mould house currently	139	864	16.0	1.73	1.20–2.50	0.003
Mould House 1 st year of life	126	878	14.3	1.99	1.35–2.92	<0.001
Paracetamol use $>$ 12 \times per year	430	860	50.0	1.44	1.10–1.89	0.008
Living in street with intense traffic of trucks	471	870	54.1	1.63	1.24–2.13	<0.001

Factor	Exposed	Total	%			
			exposed	OR	95% CI	p
Using antibiotics during the first 6						
months of life	368	850	43.3	1.53	1.16–2.0	0.002
Eczema during the first 2 years of life	82	878	9.3	1.67	1.05–2.64	0.028
Current eczema	182	878	20.7	2.59	1.85–3.64	<0.001
Current asthma	339	878	38.6	3.40	2.56–4.52	<0.001
PSE verminosis	77	878	8.8	0.56	0.34–0.92	0.021
Sensitized Dp + Df	436	878	49.6	2.29	1.98–2.64	<0.001
Cat sensitized	139	878	15.8	6.76	4.31–10.62	<0.001
<i>A. tenuis</i> sensitized	58	878	6.6	6.32	3.15–12.66	<0.001
<i>L. perenne</i> sensitized	245	878	27.9	18.76	12.22–28.82	<0.001
Cockroach mix sensitized	169	878	19.2	2.21	1.57–3.12	<0.001

95% CI = 95% confidence interval;

Dp + Df = *D. pteronyssinus* and *D. farinae*;

*Not statistically significant.

Table 4. Risk factors associated with the presence of rhinoconjunctivitis identified with multivariable logistic regression (n=878)

	OR	95% CI	p
Sensitized <i>L. perenne</i> (ryegrass)	14.03	7.75–25.41	<0.001
Maternal eczema	3.39	0.81–14.11	0.094*
Paternal eczema	3.35	1.05–10.71	0.041
Sensitized: Dp + Df	2.82	1.77–4.52	<0.001
Mould house currently	2.09	1.16–3.75	0.014
Maternal rhinitis	2.25	1.45–3.51	<0.001
Damp house first year of life	2.05	1.21–3.48	0.008
Current eczema	1.97	1.16–3.36	0.001
Bronchiolitis	1.78	1.10–2.90	0.019
Paternal rhinitis	1.73	1.06–2.82	0.028
Current asthma	1.53	0.96–2.45	0.073*
Sharing bedroom (currently)	0.50	0.32–0.79	0.003

CI = 95% confidence interval;

SPT = skin prick test;

Dp + Df = *D. pteronyssinus* and *D. farinae*;

*Not statistically significant.

APÊNDICES

APÊNDICE A – RELAÇÃO DAS ESCOLAS SELECIONADAS PARA O ESTUDO

Escolas públicas e particulares	Nº alunos
1) Colégio Notre Dame*	170
2) E.E.E.F. Gervásio Lucas Annes	152
3) E.E.E. F. Ernesto Tochetto	115
4) E.E.E.F General Prestes Guimarães	160
5) E.E.E.F. Ana Luiza Ferrão Teixeira	124
6) E.E.E.F. Ana Willig	120
7) Colégio Bom Conselho*	127
8) E.E.E.F. Irmã Maria Margarida	112
9) E.E.E.F. Mario Quintana	138
10) E.M.E.F. Daniel Dipp	195
11) E.E.E.F. Cohab Cecchi	155
12) E.E.E.F. Profa. Eulina Braga	93
13) E.E.E.M. Adelino Pereira Simões	127
14) E.E.E.F. Básica Nicolau de Araújo Vergueiro	214
15) E.E.E.F. Círculo Operário	56
16) E.E.E.F. Joaquim Fagundes dos Reis	122
17) E.M.E.F. Protásio Alves	135
18) E.M.E.F. Antonino Xavier de Oliveira	126
19) E.M.E.F. Wolmar Salton	119
20) Colégio Marista Conceição*	128
21) Colégio Menino Deus*	112
22) E.M.E.F. Eloy Pinheiro Machado	125
23) E.M.E.F. Arlindo Osório	128
24) E.M.E.F. Etelvina Rocha Duro	118
25) E.E.E.F. Guaraci Barroso Marinho	222
26) Colégio Menino Deus*	88
27) E.M.F.F. Leão Nunes de Castro	59
28) E.E.M.F. Notre Dame	120
29) E.M.E.F. Padre José Anchieta	90
30) Arlindo de Souza Mattos	50
Total de alunos	3.524

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO À ESCOLA

Prezado Diretor/Coordenador:

Estamos convidando alguns alunos de sua escola para fazerem parte de um estudo sobre a saúde das crianças, com consentimento dos seus pais.

O objetivo do estudo é determinar qual é o percentual (número de pessoas com a doença em uma determinada população) de asma, rinite alérgica e eczema atópico e quais os possíveis fatores de risco para essas doenças.

Nosso interesse é estudar crianças de oito a doze anos de idade pertencentes ao 1º grau. Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

A escola contribuirá no estudo com:

- 1) Identificação dos alunos de oito a doze anos de idade cursando o 1º grau e de suas salas;
- 2) Solicitação da devolução do consentimento informado aos pais, antes do início do estudo.

Retornaremos na semana seguinte para a aplicação do questionário.

Para seu conhecimento, anexamos cópia de carta a ser encaminhada aos pais ou responsáveis.

Cordialmente,

Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto MD, PhD
Serviço de Pneumologia, HCPA - UFRGS Fone: (51) 3316-8515
Dr. Arnaldo C. Porto Neto MD, MSc (fones: 54 3312-2714, 9142-5426)
Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Pediátricas
Universidade Federal do Rio Grande do Sul

APÊNDICE C – CARTA-CONVITE AOS PAIS (TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO)

Prezados pais ou responsáveis:

Estamos convidando seu filho(a) para participar de um estudo sobre a saúde das crianças de Passo Fundo. O projeto foi apresentado à direção da escola de seu filho, a qual concordou com sua realização.

Você deverá responder a um questionário (perguntas) sobre doenças alérgicas respiratórias e da pele.

Numa segunda fase do estudo, seu filho poderá ser selecionado para fazer testes alérgicos e exame da pele (dobras cotovelos, joelhos, tornozelo e pálpebras), para pesquisa de sinais de alergia na pele (eczema atópico) e, também, exame parasitológico de fezes, para pesquisa de verminose.

Gostaríamos de informá-los que todos os exames da pesquisa serão gratuitos, não envolvendo qualquer custo para a família.

No final do estudo, os dados serão divulgados para aqueles que estiverem interessados.

Este estudo está sendo conduzido pelo Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas, Pediatria, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Por favor, informe uma das opções abaixo:

- Autorizo a participação de meu filho no estudo
- Não autorizo a participação de meu filho no estudo

Cordialmente,

Passo Fundo, _____ de _____ de 2008.

Nome e assinatura do responsável

Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto MD, PhD, HCPA- UFRGS

*Dr. Arnaldo C. Porto Neto MD, MSc – PPG – Pediatria - UFRGS

*Rua Moron, 2113, Passo Fundo, CEP 99010-034 (fones: 54 3312-2714, 9142-5426)

APÊNDICE D – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO PARA O TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA (TCHI), EXAME DA PELE, EXAME PARASITOLÓGICO DE FEZES

Prezados pais ou responsáveis:

Estamos convidando seu filho para participar da segunda fase do estudo sobre doenças alérgicas. Nessa fase, seu filho irá fazer testes cutâneos alérgicos e exame clínico da pele para pesquisa de sinais de dermatite atópica (Eczema), bem como exame parasitológico das fezes, para pesquisa de verminose. Esses exames fazem parte da segunda fase de um importante estudo que estamos realizando na cidade de Passo Fundo, para pesquisar fatores de risco das doenças alérgicas em nosso meio.

O teste alérgico é um exame simples e rápido, realizado na pele, onde são colocadas algumas gotas de substâncias às quais seu filho pode ser alérgico. Com uma pequena lanceta de metal, os alérgenos serão introduzidos na superfície da pele do antebraço. Esse exame é praticamente indolor e sem sangramento. O teste será realizado por médico com grande experiência neste tipo de exame (Dr. Arnaldo Porto Neto). Suas possíveis reações podem ser de uma discreta coceira local, raramente ocorrendo outras reações alérgicas. Durante o teste alérgico, o médico responsável estará presente todo o tempo, bem como disponível ao longo das 24 horas do dia para esclarecer dúvidas sobre o exame e pronto a atender qualquer problema que ocorra devido ao teste. O teste alérgico será feito sempre na pele do braço contrário ao usado para escrita do aluno e seu tempo de duração é de aproximadamente 20 a 30 minutos.

O exame clínico será realizado em dobras da pele (pálpebras, joelhos, cotovelos, punhos e tornozelos), na qual o médico (Dr. Arnaldo Porto Neto) observará se há sinais de alergia (eczema).

Seu filho, também, irá realizar exame parasitológico de fezes (três amostras) para pesquisa de verminose.

Gostaríamos de comunicar aos senhores pais e responsáveis que todos os exames serão gratuitos, sem qualquer despesa para a família.

Após ter lido este consentimento livre e esclarecido, eu _____

Nome do pai/mãe/responsável (em letra de forma), declaro que entendi todas as informações fornecidas e que **autorizo** () ou **não autorizo** () a participação de meu filho/filha _____

Nome do aluno/aluna (em letra de forma) na pesquisa.

Autorizo a divulgação dos dados das informações obtidos pela pesquisa de meu filho/minha filha para fins científicos.

Passo Fundo, ____ de _____ de 2009.

Cordialmente,

Prof. Sérgio Saldanha Menna Barreto MD, PhD, HCPA – UFRGS - Fone: (51) 3316-8515

Dr. Arnaldo C. Porto Neto MD, MSc, PPG – Pediatria - UFRGS

Fones cons: 3312-2714 - cel: 9142-5426

APÊNDICE E – ESCOLAS – ALUNOS QE/QC PERCENTUAL - 2ª FASE TCHI, EPF

1) Colégio Notre Dame*	170	95	55,8%	58 (61%)
2) E.E.E.F. Gervásio Lucas Annes	152	78	51,3%	42 (53,4%)
3) E.E.E. F. Ernesto Tochetto	115	55	47,8%	11 (20%)
4) E.E.E.F. Gen. Prestes Guimarães	160	113	70,6%	37 (32,7%)
5) E.E.E.F. Ana Luiza Ferrão Teixeira	124	81	65,3%	21 (25,9%)
6) E.E.E.F. Ana Willig	120	48	40%	14 (29,1%)
7) Colégio Bom Conselho*	127	86	67,7%	50 (58,1%)
8) E.E.E.F. Irmã Maria Margarida	112	74	66%	21 (28,3%)
9) E.E.E.F. Mario Quintana	138	66	47,8%	15 (22,7%)
10) E.M.E.F. Daniel Dipp	195	109	55,8%	82 (75,2%)
11) E.E.E.F. Cohab Cecchi	155	86	55,4%	32 (37,2%)
12) E.E.E.F. Profa. Eulina Braga	93	31	33,3%	5 (16,1%)
13) E.E.E.M. Adelino Pereira Simões	127	37	29,1%	9 (24,3%)
14) E.E.E.F. Básica Nicolau de A. Vergueiro	214	106	49,5%	45 (42,4%) ,
15) E.E.E.F. Círculo Operário	56	17	30,3%	5 (29,4%)
16) E.E.E.F. Joaquim Fagundes dos Reis	122	72	59%	36 (50%)
17) E.M.E.F. Protásio Alves	135	90	66,6%	33 (36,6%)
18) E.M.E.F. Antonino Xavier de Oliveira	126	65	51,5%	29 (44,6%)
19) E.M.E.F. Wolmar Salton	119	71	59,6%	17(23,9%)
20) Colégio Marista Conceição*	128	47	36,7%	3 (6,3%)
21) Colégio Menino Jesus*	112	58	51,7%	21 (36,2%)
22) E.M.E.F. Eloy Pinheiro Machado	125	70	56%	22 (31,4%)
23) E.M.E.F. Arlindo Osório	128	76	59,3%	50(65,7%)
24) E.M.E.F. Etelvina Rocha Duro	118	59	50%	52 (88,1%)
25) E.E.E.F. Guaraci Barroso Marinho	222	101	45,9%	53 (52,4%)
26) Colégio Menino Deus*	88	43	48,8%	20 (46,5%)

27) E.M.F.F. Leão Nunes de Castro	59	39	66,1%	21 (53,8%)
28) E.E.M.F. NotreDame	120	65	54,1%	48 (73,8%)
29) E.M.E.F. Padre José Anchieta	90	46	51,1%	17 (36,9%)
30) Arlindo de Souza Mattos	50	20	40%	12 (60%)
Total de alunos	3524	2004	56,8%	878

*Escolas particulares

APÊNDICE F – FICHAS DE REGISTRO**FICHA DE REGISTRO DO EXAME DA PELE**

Nome do aluno _____ N° pesquisa _____
Data _____ Idade em anos _____
Escola _____
Telefone _____
Endereço _____

Tem a criança sinais visíveis de dermatite em flexura da pele em algumas destas áreas?

- 1) Ao redor dos olhos
- 2) Ao redor e defronte o pescoço
- 3) Atrás dos joelhos
- 5) Nos tornozelos
- 6) Dobras cotovelos

FICHA DE REGISTRO DO DIÂMETRO DA CICATRIZ BCG

Nome do aluno: _____
Data: _____ Idade: _____ (anos)
Escola: _____
Endereço: _____
Telefone: _____

Diâmetro cicatriz vacina BCG : _____ mm

FICHA DE REGISTRO TCHI

Nome: _____
Número pesquisa: _____
Data: _____
Escola: _____
Telefone: _____
Endereço: _____

Antebraço esquerdo região volar

Fita A

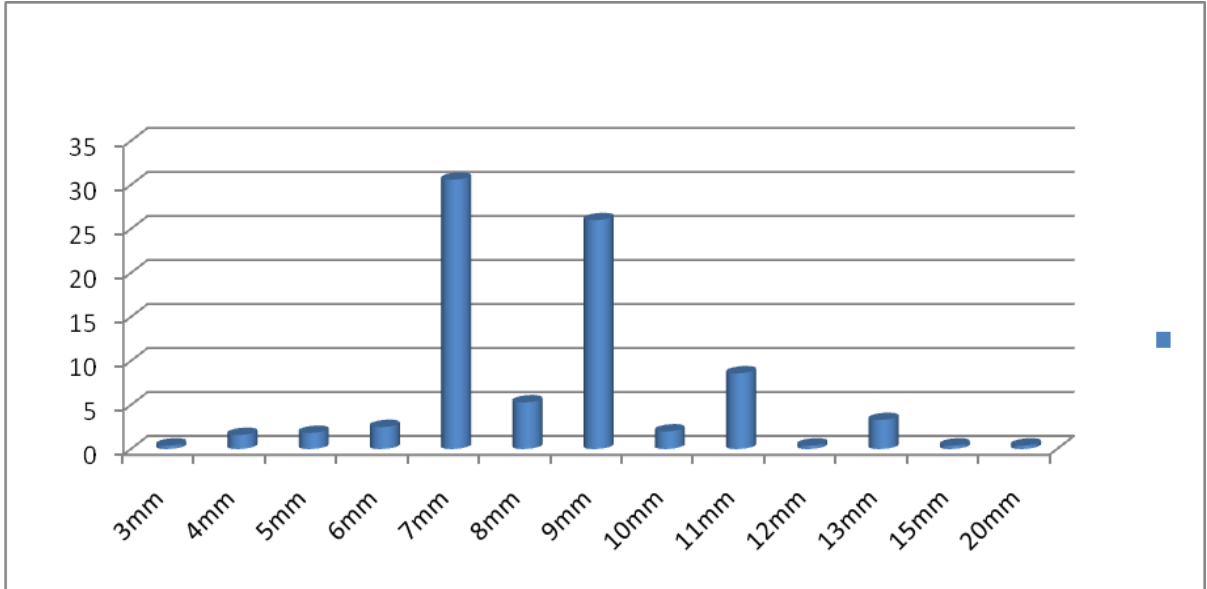
- 1) Controle Negativo
- 3) *D. pteronyssinus*
- 5) Gato
- 7) *Pólen de gramíneas*

Fita B

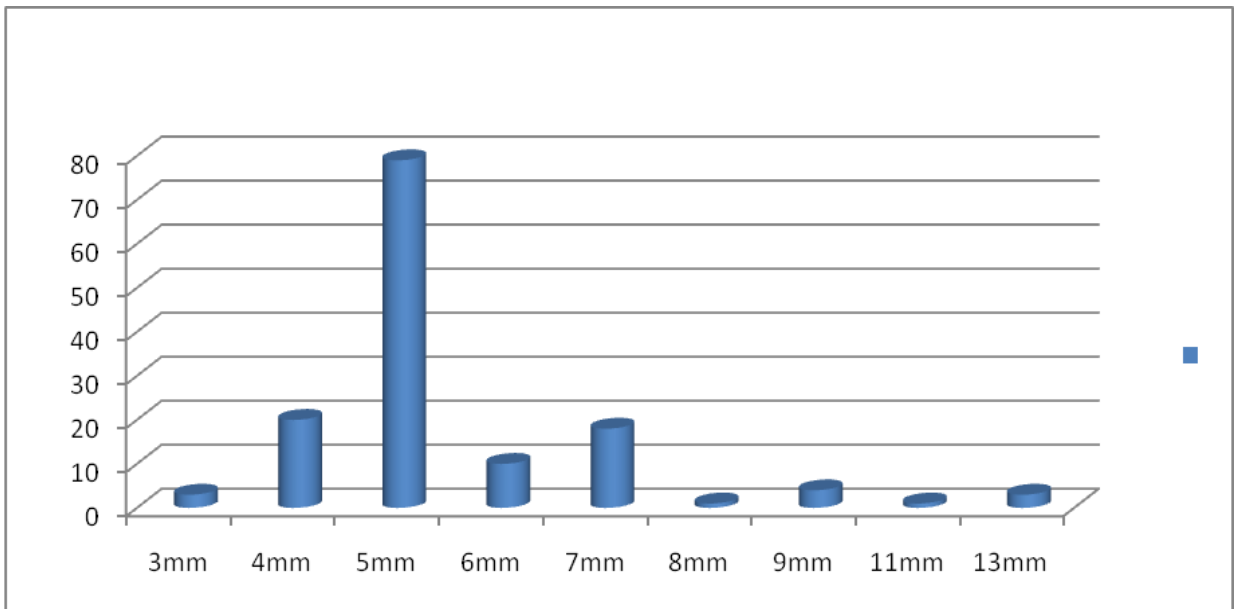
- 2) Controle Positivo
- 4) *D. farinae*
- 6) *Alternaria tenuis*
- 8) Barata mix

Colar a fita Magic Tape:

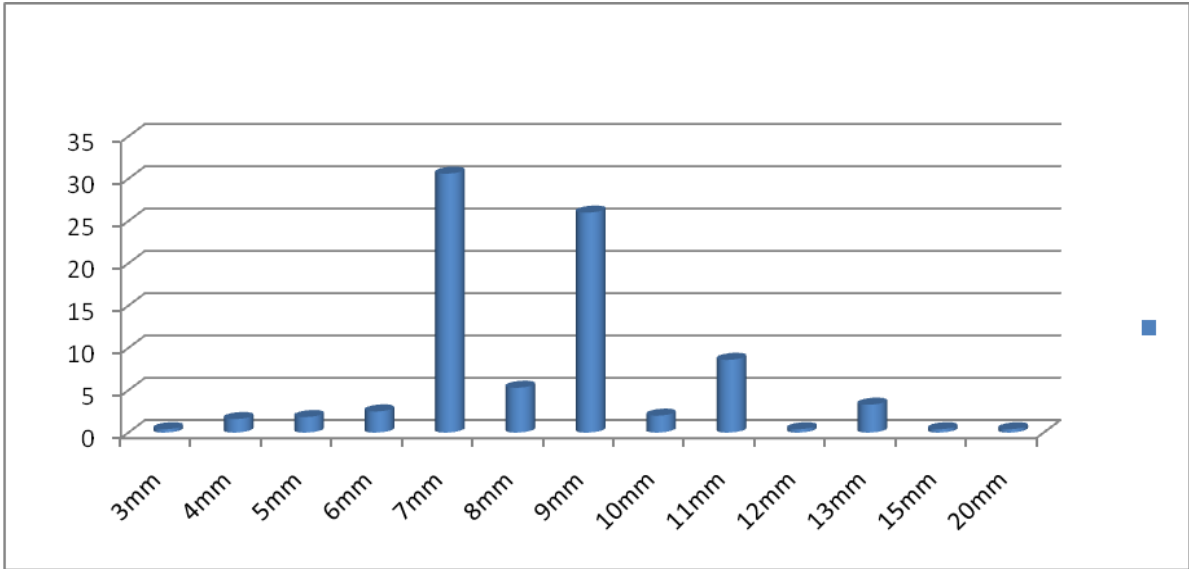
APÊNDICE G – GRÁFICOS E TABELAS DA DISTRIBUIÇÃO DOS DADOS COLETADOS



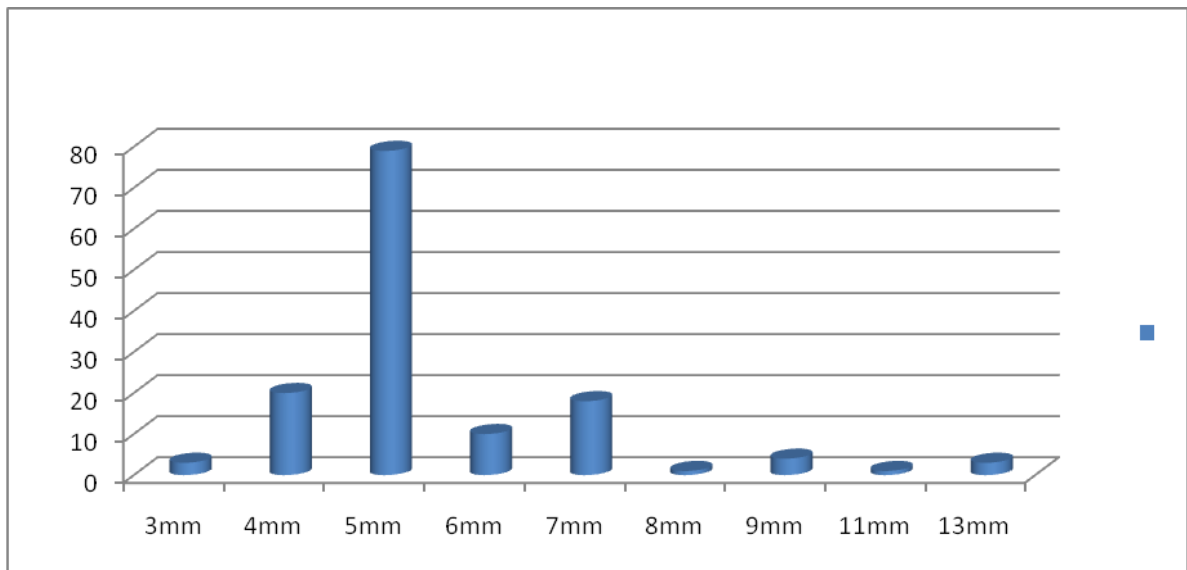
Distribuição do diâmetro pápula BCG em escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo, RS (n=878)



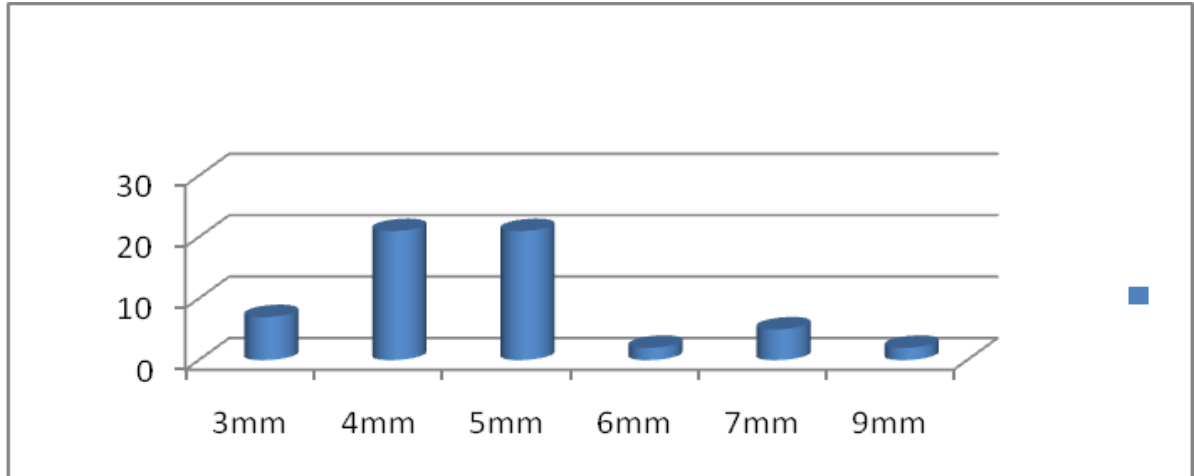
Distribuição do diâmetro pápula TCHI positivo para *Dermatophagoide pteronyssinus* em escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo, RS (n=436)



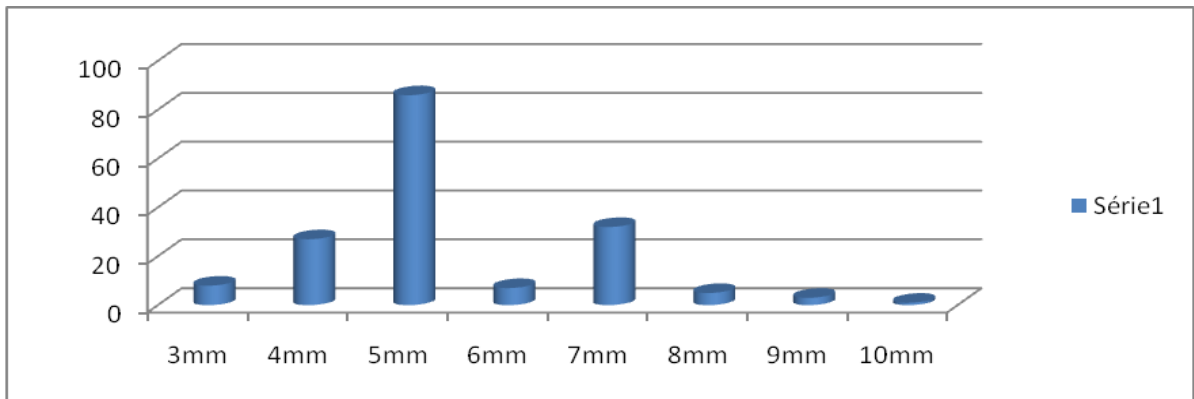
Distribuição do diâmetro pápula TCHI *Lolium perenne* em escolares de oito a doze anos de idade no município de Passo Fundo, RS (n=245)



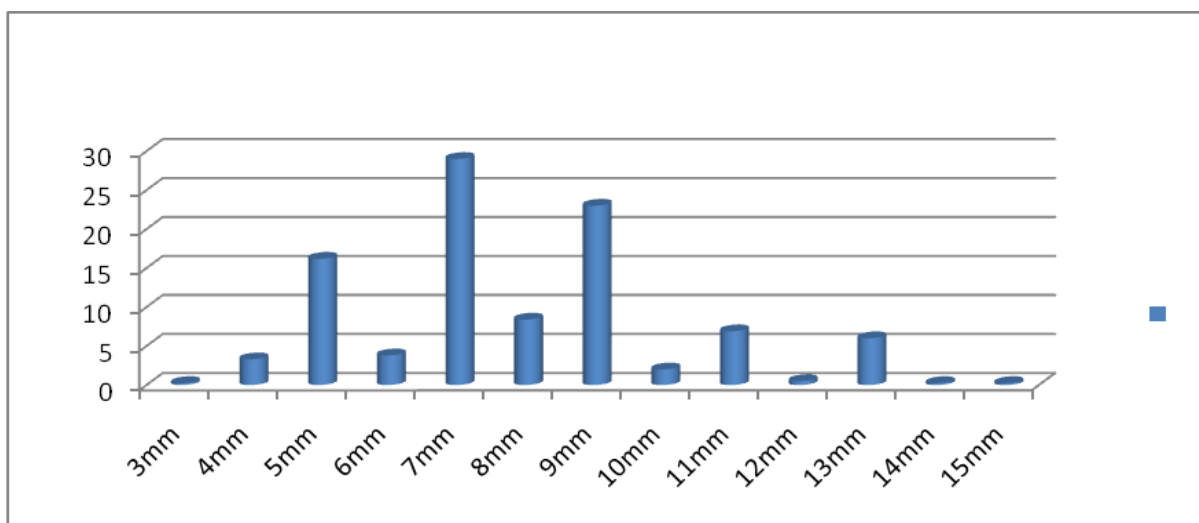
Distribuição do diâmetro pápula TCHI gato em escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo, RS (n=139)



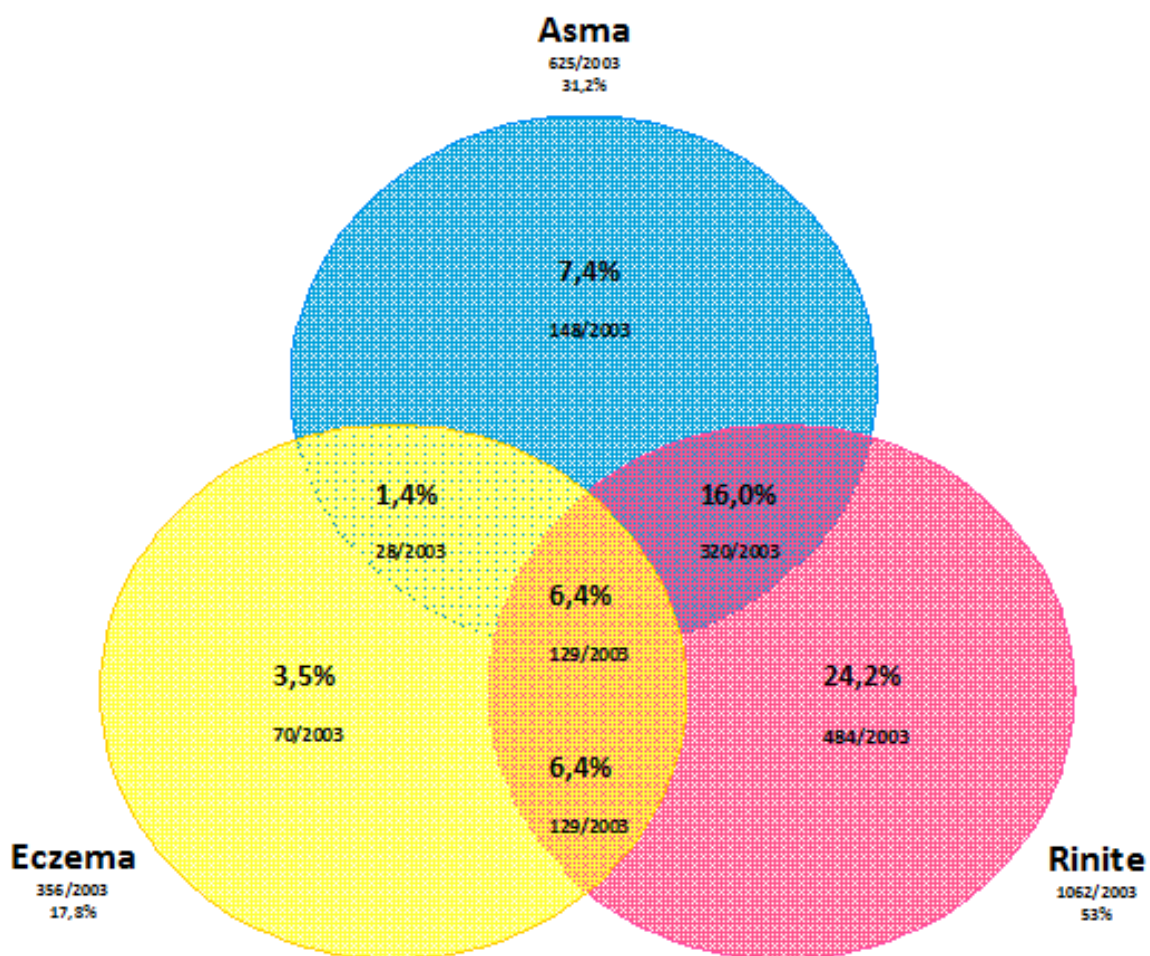
Distribuição do diâmetro pápula TCHI *Alternaria tenuis* em escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo, RS (n=58)



Distribuição do diâmetro pápula TCHI barata mix em escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo, RS (n=170)



Distribuição do diâmetro pápula TCHI *Dermatophagoides fariane* em escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo, RS (n=393)



Relação entre asma, rinite e eczema atópico em amostra de escolares de oito a doze anos do município de Passo Fundo, RS (n=2003)

Distribuição da positividade TCHI (n=487) entre os 878 escolares do município de Passo Fundo, RS

	Nº alunos	% atópico	% amostra
Dp	30	6,2	3,42
Df	6	1,2	0,68
Gato	1	0,2	0,11
Alternaria	2	0,4	0,23
Lolium	15	3,1	1,71
Barata mix	22	4,5	2,51
Dp+Df	94	19,3	10,71
Dp+Gato	1	0,2	0,11
Dp+Lolium	9	1,8	1,03
Dp+Barata	6	1,2	0,68
Alternaria+Barata mix	1	0,2	0,11
Lolium +Barata mix	3	0,6	0,34
Dp+Df+Gato	23	4,7	2,62
Dp+Df+Alternaria	3	0,6	0,34
Dp+DF+Lolium	76	15,6	8,66
Dp+Df+Barata mix	35	7,2	3,99
Dp+Alternaria+Lolium	1	0,2	0,11
DP+Alternaria+barata	2	0,4	0,23
Gato+Lolium+Barata	1	0,2	0,11
Dp+Df+Alternaria+Gato	7	1,4	0,8
Dp+Df+Lolium+Gato	28	5,7	3,19
Dp+Df+Gato+Barata mix	7	1,4	0,8
Dp+Df+Alternaria+Lolium	7	1,4	0,8
Dp+Df+Alternaria+Barata mix	1	0,2	0,11
Dp+Df+Lolium+Barata	33	6,8	3,76
Dp+Df+Alt+Lolium+Gato	15	3,1	1,71
Dp+Df+Alt+Lolium+Barata	2	0,4	0,23
Dp+Df+Alt+Gato+Lolium+Barata	37	7,6	4,21
Dp+Df+Alt+Gato+Barata	3	0,6	0,34
Dp+Df+Alt+Gato+Lolium+Barata	16	3,3	1,82
	487	100%	55,47%

Distribuição de escolares com sibilos nos últimos doze meses atópicos *versus* não atópicos em relação atopia x não atopia (n=878)

Sibilos no último ano	População
TCHI+	238 (70,2%)
TCHI-	101 (29,8%)
TOTAL	339 (100%)

Distribuição de escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo em relação a sibilos atópicos *versus* não atópicos (n=878)

Atopia	Sibilos últimos 12 meses (Sim)	Sibilos últimos 12 meses (Não)	Total
Atópicos	238 (48,9%)	249 (51,1%)	487 (100%)
Não atópicos	101 (25,8%)	290 (74,2%)	391 (100%)
Total	339 (38,6%)	539 (61,4%)	878 (100%)

$\chi^2 = 48,569$; $p < 0,001$; $OR = 2,744$; $IC\ 95\% = 2,058 - 3,660$

Atopia: TCHI positivo a pelo menos um aeroalérgeno

Distribuição de escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo com bronquiolite ≤ 2 anos de idade e TCHI+

Bronquiolite ≤ 2 anos de idade	Atopia (TCHI+)	Não atopia (TCHI-)	Total
Sim	196 (63,4%)	113 (36,6%)	309 (100%)
Não	291 (51,1%)	278 (48,9%)	569 (100%)
Total	487 (55,5%)	391 (44,5%)	878 (100%)

$\chi^2 = 12,241$; $p < 0,001$; $OR = 1,657$; $IC\ 95\% = 1,247 - 2,201$

Distribuição de escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo com EPF positivo em relação a asma atópica versus asma não atópica

EPF positivo*	Sibilos últimos 12 meses atópicos	Sibilos últimos 12 meses não atópicos	Total
Sim	20 (45,4%)	24 (54,5%)	44 (100%)
Não	181 (74,5%)	62 (25,5%)	243 (100%)
Total	205 (70,4%)	86 (29,5%)	291 (100%)

$\chi^2 = 7,258$; $p=0,007$; $OR = 0,411$; $IC\ 95\% = 0,212-0,795$

*EPF positivo para qualquer protozoário ou helminto

Distribuição de escolares de oito a doze anos de idade do município de Passo Fundo com verminose em relação a sibilos nos últimos doze meses atópicos versus sibilos não atópicos

Verminose*	Sibilos últimos 12 meses não atópicos	Sibilos últimos 12 meses atópicos	Total
Sim	17 (20,7%)	12 (5,9%)	29 (10,1%)
Não	65 (79,3%)	193 (94,1%)	258 (89,9%)
Total	82 (100%)	205 (100%)	287 (100%)

$\chi^2 = 14,273$; $p<0,001$; $OR = 4,206$; $IC\ 95\% = 1,908-9,274$

Verminose: EPF+ somente para helmintos (*Ascaris*, *Trichiura*, *Strongiloides*, *Ancilóstomos*)

Distribuição de escolares de oito a doze anos do município de Passo Fundo, RS por faixa etária (n=2003)

Idade (em anos)	Frequência	Percentual
8	62	3,1
9	715	35,6
10	665	33,1
11	474	23,9
12	87	4,3

Idade média 9,9 anos \pm 0,9 (DP)

Evolução da renda em Passo Fundo entre 2000-2010

Classe rendimento (em SMs)	2000 nº pessoas	2000 %	2010 nº pessoas	2010 %
≤1	18.412	13,38%	28.898	18%
1 a 2	21.806	15,72%	45.698	28,51%
2 a 3	13.718	9,89%	17.486	10,91%
3 a 5	14.377	10,37%	14.147	8,83%
5 a 10	13.264	9,57%	10.173	6,35%
>10 a 20	5.799	4,18%	3.493	2,15%
>20	2.913	2,10%	1.511	0,94%
Sem rendimento	48.325	34,89	38.917	24,28%

Fonte: IBGE, 2010.

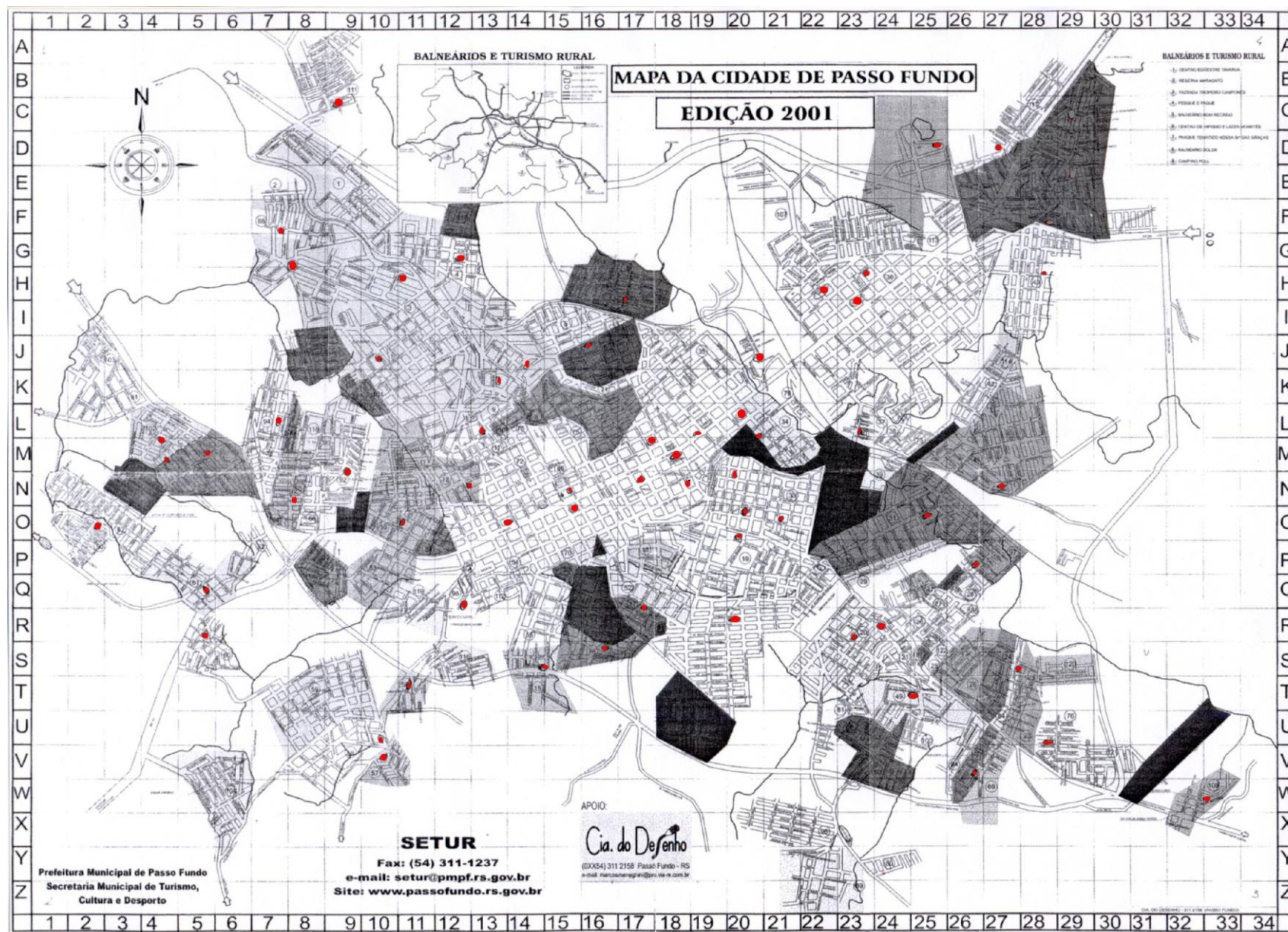
ANEXOS

ANEXO A – PASSO FUNDO – LOCALIZAÇÃO NO RIO GRANDE DO SUL



Fonte: WIKIPÉDIA, a enciclopédia livre. *Passo Fundo*.
Disponível em: <http://pt.wikipedia.org/wiki/Passo_Fundo>.

ANEXO B – MAPA DA CIDADE DE PASSO FUNDO COM LOCALIZAÇÃO GEOGRÁFICA DAS ESCOLAS



ANEXO C – QUESTIONÁRIOS (QE E QC)

Questionário padrão ISSAC
Programa de Pós Graduação da Saúde em Crianças e Adolescentes Faculdade de Medicina Universidade Federal do Rio Grande Do Sul

Estudo de Doenças Alérgicas

Agradecemos sua participação neste estudo sobre doenças alérgicas na cidade de Passo Fundo. Os dados deste questionário são de grande importância para conhecermos as causas do grande aumento dessas doenças em nossa cidade.

Preencha todas as questões abaixo e peça ajuda caso precisar tirar qualquer dúvida nos contate pelo telefone **3312.2714**.

Se você cometer algum erro nas respostas, circule o parêntese e remarque a resposta correta. Marque somente uma opção.

Data de hoje: _____

O seu nome: _____

Idade atual de seu filho: _____ anos

Nome do seu filho: _____

Quem responde esse questionário é:

() Mãe
() Pai
() Outro

Rendimento mensal familiar(salário):

() Sem rendimento
() Até 1 (um) salário mínimo
() De 1 (um) a 2 (dois) salários mínimos
() De 2 (dois) a 3 (três) salários mínimos
() De 3 (três) a 5 (cinco) salários mínimos
() De 5 (cinco) a 10 (dez) salários mínimos
() De 10 (dez) a 20 (vinte) salários mínimos
() Mais de 20 (vinte)

(Assinale todas as suas respostas até o final do questionário).

Dados Pessoais

1) Seu filho é menino ou menina?
() Menino
() Menina

2) Qual a data de nascimento do seu filho?
_____/_____/_____
(dia) (mês) (ano)

3) Qual a data de nascimento da mãe da criança?
_____/_____/_____
(dia) (mês) (ano)

4) Qual a data de nascimento do pai da criança?
_____/_____/_____
(dia) (mês) (ano)

5) Qual o grau de escolaridade do pai e da mãe da criança?

Pai	Mãe
() Nunca estudou	() Nunca estudou
() 1º. grau incompleto	() 1º. grau incompleto
() 1º. grau completo	() 1º. grau completo
() 2º. grau incompleto	() 2º. grau incompleto
() 2º. grau completo	() 2º. grau completo
() 3º. grau incompleto	() 3º. grau incompleto
() 3º. grau completo	() 3º. grau completo

Dados da criança

6) Qual o **peso de nascimento** do seu filho?

() Menos de 1500g
() 1500 a 1999g
() 2000 a 2499g
() 2500 a 3499g
() Mais de 3500g
() Não sabe

7) O seu filho nasceu na **data provável** do parto?

() Sim
() Não, mais de 3 semanas antes
() Não, mais de 3 semanas depois
() Não sabe

Estudo de Doenças Alérgicas 1

- 8) O seu filho nasceu de:
- () Parto normal a termo
- () Parto normal prematuro
- () Cesareana a termo
- () Cesareana pré-termo

- 9) O seu filho é **gêmeo**?
- () Sim
- () Não

- 10) Seu filho foi **amamentado no peito**?
- () Sim
- () Não

Se sim, por **quanto tempo**?

- () Menos de 6 meses.
- () 6 a 12 meses.
- () Mais de um ano.

Se sim, por quanto tempo ele **mamou só o peito**, sem outros alimentos ou sucos?

- () Menos de 6 meses
- () 6 a 12 meses
- () Mais de um ano.

- 11) Seu filho tem irmãos ou irmãs **mais velhos**?

- () Sim
- () Não

Quantos: _____

- 12) Seu filho tem irmãos ou irmãs **mais novos**?

- () Sim
- () Não

Quantos: _____

- 13) Seu filho foi a **creche** ou **berçário**?

- () Sim
- () Não

Se sim, a partir de que idade? _____

- 14) Seu filho foi ao **jardim de infância**?

- () Sim
- () Não

Se sim, a partir de que idade? _____

Doenças e Imunizações

15) A **mãe** da criança **teve** alguma vez alguma das seguintes doenças? (pode assinalar mais de uma)

- Asma Sim Não
- Rinite alérgica Sim Não
- Eczema Sim Não

16) O **pai** da criança **teve** alguma vez alguma das seguintes doenças? (marque as opções que se encaixam)

- Asma Sim Não
- Rinite alérgica Sim Não
- Eczema Sim Não

17) Seu filho(a) já foi **vacinado** contra alguma dessas doenças? (marque as opções que se encaixam)

Coqueluche (tosse comprida)

(sozinha ou em combinação com difteria ou tétano)

- () Sim Se sim, com qual idade? _____
- () Não

Sarampo

(sozinha ou em combinação com caxumba e rubéola)

- () Sim Se sim, com qual idade? _____
- () Não

Tuberculose/BCG

- () Sim Se sim, com qual idade? _____
- () Não

18) Seu filho(a) já teve alguma das seguintes **doenças**? (marque as opções que se encaixam)

Bronquiolite

- () Sim Se sim, com qual idade? _____
- () Não

Sarampo

- () Sim Se sim, com qual idade? _____
- () Não

Coqueluche (tosse comprida)

- () Sim Se sim, com qual idade? _____ anos
 () Não

Tuberculose

- () Sim Se sim, com qual idade? _____ anos
 () Não

Sua Casa

Nesta seção perguntamos o número de crianças presentes em casa. Para cada questão forneça respostas sobre a casa onde a criança vive no presente momento e onde viveu durante o primeiro ano de vida (em caso de mudança, escolha o local onde a criança passou a maior parte da sua vida durante o primeiro ano de vida). Não deixe de assinalar **as duas** colunas.

19) Seu filho **divide** ou **dividiu** o quarto com outras pessoas (adultos ou crianças)?

No presente Durante o 1º ano de vida da criança

- () Sim () Sim
 () Não () Não

20) Qual dos seguintes animais foram mantidos no interior de sua casa?

- | | | |
|------------------------|---|--|
| No presente | | Durante o 1º ano de vida da criança |
| Cachorro | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Cachorro <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Gato | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Gato <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Outros animais de pêlo | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Outros animais de pêlo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Pássaro | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Pássaro <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Outros | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Outros <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |

21) Seu filho já teve contato, pelo menos uma vez por semana, com algum dos seguintes **animais fora de sua casa**?

- | | | |
|--------------------|---|--|
| No presente | | Durante o 1º ano de vida da criança |
| Cachorros | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Cachorros <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Gatos | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Gatos <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Animais de fazenda | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Animais de fazenda <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Pássaros | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Pássaros <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Outros animais | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Outros animais <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |

22) A mãe da criança **fuma** ou já **fumou**?

- No presente**
 () Sim () Não

Durante o 1º ano de vida da criança

- () Sim
 () Não

Durante a gravidez da criança

- () Sim
 () Não

23) Alguém **fuma dentro da casa** da criança?

- () Sim () Não

Se sim, quantos cigarros no total são fumados ao dia na casa da criança? (Ex. mãe fuma 4 + pai fuma 5 + outros fumam 3 = 12 cigarros).

- () Menos de 10 cigarros
 () De 10 a 20 cigarros
 () Mais de 20 cigarros

24) Qual **combustível** é utilizado para cozinhar?

(marque as opções que se encaixam)

- | | | |
|--------------------|---|---|
| No presente | | Durante o 1º ano de vida da criança |
| Eletricidade | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Eletricidade <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Gás | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Gás <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Carvão ou lenha | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Carvão ou lenha <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Outro | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Outro <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |

25) Como **é** ou **foi aquecido a casa** de seu filho?

- | | | |
|---------------------|--|--|
| No presente | | Durante o 1º ano de vida da criança |
| () Fogão / Lareira | | () Fogão |
| () Aquecedor | | () Aquecedor |
| () Ar condicionado | | () Ar condicionado |
| () Sem aquecimento | | () Sem aquecimento |

26) Qual **combustível** é usado para aquecimento?

(marque as opções que se encaixam)

- | | | |
|--------------------|---|--|
| No presente | | Durante o 1º ano de vida da criança |
| Gás | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Gás <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Óleo | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Óleo <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Eletricidade | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Eletricidade <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Carvão | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Carvão <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Lenha | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Lenha <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |
| Outros | <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não | Outros <input type="checkbox"/> Sim <input type="checkbox"/> Não |

27) A casa da criança possui **ar condicionado**?

No presente	Durante o 1º ano de vida da criança
() Sim	() Sim
() Não	() Não

28) A casa da criança tem **manchas de umidade** nas paredes ou teto?

No presente	Durante o 1º ano de vida da criança
() Sim	() Sim
() Não	() Não

29) A casa da criança tem **mofo visível** nas paredes ou no teto?

No presente	Durante o 1º ano de vida da criança
() Sim	() Sim
() Não	() Não

30) Que tipo de **forração** há no quarto de dormir da criança?

No presente	Durante o 1º ano de vida da criança
Carpete ajustado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Carpete ajustado <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Carpete solto (tapete) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Carpete solto (tapete) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Chão descoberto <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Chão descoberto <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
<small>(piso, assoalho)</small>	<small>(piso, assoalho)</small>

31) Que tipo de **janela** há no quarto de dormir da criança?
(assinale mais de uma se for o caso)

No presente	Durante o 1º ano de vida da criança
Vidro único <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Vidro único <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Janela secundária (veneziana) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Janela secundária (veneziana) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Unidade selada (vidro duplo) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Unidade selada (vidro duplo) <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Sem janelas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sem janelas <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

32) Que tipo de **travesseiro** seu filho usa ou usou?
(assinale mais de uma se for o caso)

No presente	Durante o 1º ano de vida da criança
Espuma <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Espuma <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Fibra sintética <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Fibra sintética <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Pena <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Pena <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Outro <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Outro <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Sem travesseiro <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Sem travesseiro <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

33) Que tipo de **roupas de cama** seu filho usa ou usou?

No presente	Durante o 1º ano de vida da criança
Acolchoado sintético <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Acolchoado sintético <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Acolchoado de lã <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Acolchoado de lã <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Colcha/manta <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Colcha/manta <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>
Outros materiais <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	Outros materiais <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>

34) Você fez alguma **mudança** em sua casa por que seu filho tem asma?

() Sim
() Não

() Removeu animais
Que idade seu filho tinha? _____

() Parou de fumar ou reduziu
Que idade seu filho tinha? _____

() Trocou travesseiros
Que idade seu filho tinha? _____

() Trocou roupas de cama
Que idade seu filho tinha? _____

() Trocou o piso
Que idade seu filho tinha? _____

() Outras mudanças
Que idade seu filho tinha? _____

35) Como você descreve a **vizinhança** de sua casa?

No presente

() Rural (espaços abertos ou campos ao redor)
() Subúrbio (com muitos parques ou jardins)
() Subúrbio (com poucos parques e jardins)
() Urbana (sem parques ou jardins)

Durante o 1º ano de vida da criança

() Rural (espaços abertos ou campos ao redor)
() Subúrbio (com muitos parques ou jardins)
() Subúrbio (com poucos parques e jardins)
() Urbana (sem parques ou jardins)

36) Fora da escola, quantas vezes seu filho **brinca ou faz exercícios até cansar e/ou suar?**

No presente

- () Rural (espaços abertos ou campos ao redor)
 () Subúrbio (com muitos parques ou jardins)
 () Subúrbio (com poucos parques e jardins)
 () Urbana (sem parques ou jardins)

Durante o 1º ano de vida da criança

- () Rural (espaços abertos ou campos ao redor)
 () Subúrbio (com muitos parques ou jardins)
 () Subúrbio (com poucos parques e jardins)
 () Urbana (sem parques ou jardins)

37) Nos **últimos 12 meses**, com que frequência, na média, seu filho comeu ou bebeu os seguintes alimentos e bebidas?(deixe em branco os itens os quais você não souber que comida é).

	nunca ou ocasionalmente	1 ou 2 vez por semana	3 ou mais vezes por semana
Carnes (ex.: bife, porco, ovelha, frango)	()	()	()
Peixes	()	()	()
Frutas	()	()	()
Vegetais crus	()	()	()
Vegetais cozidos	()	()	()
Cereais (incluindo pão)	()	()	()
Massa	()	()	()
Arroz	()	()	()
Manteiga	()	()	()
Margarina	()	()	()
Nozes	()	()	()
Refrigerante	()	()	()
Leite	()	()	()
Ovos	()	()	()
Hambúrgeres e X-burger	()	()	()

38) Nos **últimos 12 meses**, com que frequência, na média, seu filho(a) tomou **paracetamol (Tylenol®)**?

- () Nunca
 () Pelo menos 1 vez ao ano
 () Pelo menos 1 vez por mês

39) Com que frequência **caminhões** passam pela rua em que seu filho(a) mora, nos finais de semana?

- () Nunca
 () Raramente
 () Frequentemente durante o dia
 () Durante quase todo o dia

40) Durante uma semana normal, quantas horas por dia **seu filho assiste televisão?**

- () Menos de 1 hora
 () De 1 a 3 horas
 () De 3 a 5 horas
 () Mais de 5 horas

41) Seu filho tomou **antibiótico(s)** no **primeiro ano de vida?**

- () Sim () Não

Se sim com qual idade?

- () 0-3 meses
 () 4-6 meses
 () 7-12 meses

42) Quanto seu filho(a) pesa **atualmente?** _____ kg

43) Quanto seu filho(a) tem de **altura?** _____ m

Questionário 1

1) Alguma vez na vida seu filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?

- () Sim
 () Não

Se você respondeu não, passe para a questão número 6.

2) Nos **últimos 12 (doze) meses**, seu filho(a) teve sibilos (chiado no peito)?

- () Sim
 () Não

3) Nos **últimos 12 (doze) meses**, quantas crises de sibilos (chiado no peito) seu filho teve?

- () Nenhuma crise
 () 1 a 3 crises
 () 4 a 12 crises
 () mais de 12 crises

4) Nos **últimos 12 (doze) meses**, com que frequência seu filho(a) teve o sono perturbado por chiado no peito?

- Nunca acordo com chiado
 Menos de 1 noite por semana
 Uma ou mais noites por semana

5) Nos **últimos 12 (doze) meses**, o chiado do seu filho(a) foi tão forte a ponto de impedir que ele conseguisse dizer mais de 2 palavras entre cada respiração?

- Sim
 Não

6) Alguma vez na vida seu filho(a) teve asma?

- Sim
 Não

7) Nos **últimos 12 (doze) meses**, seu filho(a) teve chiado no peito após exercícios físicos?

- Sim
 Não

8) Nos **últimos 12 (doze) meses**, seu filho(a) teve tosse seca à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?

- Sim
 Não

9) Nos **últimos 12 meses**, o que piora o chiado do seu filho(a)?

- Mudança do tempo (clima)
 Época da floração (pólen)
 Emoção
 Fumaça
 Poeira
 Contato com animais domésticos
 Roupas de lã
 Gripes ou resfriados
 Fumaça de cigarro
 Comidas ou bebidas
 Sabonetes, sprays ou detergentes
 Outros (listar) _____

Questionário 2

Todas as perguntas são sobre problemas que ocorreram quando seu filho(a) não estava gripado ou resfriado.

1) Alguma vez na vida seu filho(a) teve problemas com espirros ou coriza (corrimento nasal), quando não estava resfriado ou gripado?

- Sim
 Não

2) Nos **últimos 12 (doze) meses**, seu filho(a) teve algum problema com espirros, coriza (corrimento nasal) ou obstrução nasal quando não estava gripado ou resfriado?

- Sim
 Não

3) Nos **últimos 12 (doze) meses**, esse problema nasal foi acompanhado de lacrimejamento ou coceira nos olhos?

- Sim
 Não

4) Em qual dos **últimos 12 (doze) meses**, esse problema nasal ocorreu? (Por favor, marque em qual ou quais dos meses isso ocorreu)

- Janeiro Maio Setembro
 Fevereiro Junho Outubro
 Março Julho Novembro
 Abril Agosto Dezembro

5) Nos **últimos 12 (doze) meses**, quantas vezes as atividades diárias do seu filho(a) foram atrapalhadas por esse problema nasal?

- Nada
 Um pouco
 Moderado
 Muito

6) Seu filho tem ou teve **rinite alérgica**?

- Sim
 Não

7) Seu filho tem ou teve **rinite alérgica devido a polens** (na primavera)?

- Sim
 Não

Questionário 3

1) Alguma vez na vida seu filho teve manchas com coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam por pelo menos 6 meses?

- () Sim
() Não

Se a resposta for não, passe para a questão 6.

2) Nos **últimos 12 (doze) meses**, seu filho teve manchas na pele (eczema)?

- () Sim
() Não

3) Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum dos seguintes locais: dobras dos cotovelos, atrás dos joelhos, na frente dos tornozelos, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?

- () Sim
() Não

4) Com qual idade essas manchas apareceram pela primeira vez?

- () abaixo dos 2 anos idade
() entre 2 a 4 anos de idade
() acima dos 5 anos de idade

5) Nos **últimos 12 (doze) meses**, quantas vezes, aproximadamente, seu filho ficou acordado à noite por causa dessa coceira de pele?

- () Nunca nos últimos 12 meses
() Menos de 1 noite por semana
() Uma ou mais noites por semana

6) Alguma vez seu filho teve eczema (dermatite atópica)?

- () Sim
() Não

Qual é o endereço da residência da criança?

Qual o CEP da residência da criança?

ANEXO D – PROTOCOLO DE APROVAÇÃO CEP

PRÓ-REITORIA DE PESQUISACOMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA
CARTA DE APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal do Rio Grande do Sul analisou o projeto:

Número : 12878

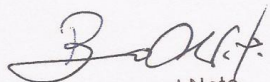
Título : Fatores de Risco para Doenças Alérgicas (Asma, Rinite e Eczema Atópico, em população de escolares na cidade de Passo Fundo, RS.

Pesquisador (es)NOMEPARTICIPAÇÃO

SERGIO SALDANHA MENNA BARRETO - coordenador de 01/12/2007 até 31/12/2011
Arnaldo Carlos Porto Neto - Aluno de Doutorado de 01/12/2007 até 31/12/2011

O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFRGS em sala 01 de reuniões do Gabinete do Reitor, 6º andar do Prédio da Reitoria, por estar adequado ética e metodologicamente e de acordo com a Resolução 196/96 e complementares do Conselho Nacional de Saúde.

Porto Alegre, 3 de julho de 2012


Bruno Cassel Neto
vice-Pro-Reitor de Pesquisa
PROPESQ/UFRGS

JOSÉ ARTUR BOGO CHIES
Coordenador do CEP-UFRGS

ANEXO E – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE MANUSCRITO – ARTIGO I - JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS

Manuscripts must be submitted online. Once you have prepared your manuscript according to the instructions below please visit the online submission website. Instructions on submitting your manuscript online can be viewed here.

Manuscripts sent to any other address will not be considered for publication.

All submitted papers are seen by at least two referees who give an opinion about acceptability on the basis of originality, scientific reliability of the study, analyses of the data and interpretation of the results. Statistical opinion is sought on potentially acceptable papers with regard to design and conduct of the study as well as statistical inferences. Manuscripts and letters will be acknowledged.

Submission of a paper implies that it reports unpublished work and that it is not under consideration for publication elsewhere. If previously published tables, illustrations, or more than 200 words of text are to be included, then the copyright holder's written permission must be obtained. Copies of any such permission letters should be enclosed with the paper.

PROOFS

Authors are sent PDF proofs by email which should be checked immediately for typographical errors and returned to the journal mailbox via email.

COPYRIGHT

**New for 2010 – Please note that the journal now encourages authors to complete their copyright licence to
publish form online**

It is a condition of publication in the Journal that authors grant an exclusive licence to Oxford University Press. This ensures that requests from third parties to reproduce articles are handled efficiently and consistently and will allow the article to be as widely disseminated as possible. In issuing a licence to publish, Authors may use their own material in other publications provided that the Journal is acknowledged as the original place of publication.

Upon receipt of accepted manuscripts at Oxford Journals authors will be invited to complete an online copyright licence to publish form.

Please note that by submitting an article for publication you confirm that you are the corresponding/submitting author and that Oxford University Press ("OUP") may retain your email address for the purpose of communicating with you about the article. You agree to notify OUP immediately if your details change. If your article is accepted for publication OUP will contact you using the email address you have used in the registration process. Please note that OUP does not retain copies of rejected articles

PREPARATION OF MANUSCRIPTS

Original papers should not usually be more than 2000 words in length; brief reports should not be more than 1000 words in length, and letters not more than 500 words. Manuscripts should be legibly typed, using double

spacing throughout, with 25 mm margins at each side. Regular full length papers should be divided into the following sequence of sections, and each section should begin on a new page:

- Title page
- Summary
- Text
- Acknowledgements
- References
- Legends to figures
- Tables.

Number each page at the top right corner consecutively, beginning with the title page. Please avoid footnotes; use instead, parentheses within brackets. Underline only words which should appear in italic. Clearly identify unusual or handwritten symbols and Greek letters. Differentiate between the letter O and zero, and the letters I and l and number 1. Mark the position of each figure and table in the margin. SI units should be used for scientific measurements.

References

Number references consecutively in the order in which they are cited in the text. Published articles and those in press (state the journal which has accepted them) may be included. References should include (in the following order) author's names, editors (books only) paper title in full, journal/book title, name and address of publisher (books only), year, volume number and inclusive page numbers. Personal communication should be authorized by those involved, in writing, and unpublished data should be cited as (unpublished data). Papers in preparation or submitted for publication should not be in the reference list. They should be cited in the text as follows: H. G. Jones, unpublished results/submitted for publication/in preparation (as appropriate).

Style in the reference section should be as follows:

1. Kennedy T, Jones R. Effect of obesity on esophageal transit. *Am J Surg* 1985;149:177–81.
2. Long HC, Blatt MA, Higgins MC et al.. *Medical Decision Making*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1997.
3. Manners T, Jones R, Riley M. Relationship of overweight to hiatus hernia and reflux oesophagitis. In: Newman W (ed). *The Obesity Conundrum*. Amsterdam: Elsevier Science, 1997,352–74.
4. Hou Y, Qiu Y, Vo NH et al. 23-O derivatives of OMT: highly active against *H. influenzae*. In: *Programs and Abstracts of the Forty-third Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, Chicago, IL, 2003. Abstract F-1187, p.242. American Society for Microbiology, Washington, DC, USA.
5. Public Health Laboratory Service. *Antimicrobial Resistance in 2000: England and Wales*. http://www.hpa.org.uk/infections/topics_az/antimicrobial_resistance/amr.pdf (7 January 2004, date last accessed).

Tables

Tables should be typed on separate sheets, and numbered consecutively. Tables should be self-explanatory and include a brief descriptive title. Footnotes to tables indicated by lower case letters are acceptable, but they should not include extensive experimental detail. Cite each table in the text in consecutive order.

Illustrations

All illustrations must be cited in the text in consecutive order. The back of each figure should be labelled clearly with the title of the paper, the name of the first author, and the figure number. Also indicate clearly the top margin of the figure. Figures should be submitted in the desired final size so that reduction can be avoided. The type area of a page is 206 (height) mm x 150 mm (width); a single column is 71 mm (width).

Photographs. Photographs should be of sufficiently high quality with respect to detail, contrast, and fineness of grain to withstand the inevitable loss of contrast and detail inherent in the printing process. Indicate the magnification by a rule on the photographs.

Line drawings. These should be clear, sharp prints, suitable for reproduction as submitted. Ensure that the size of lettering is in proportion with the overall dimensions of the figure.

Figure legends. These should be on a separate, numbered manuscript sheet. Define all symbols and abbreviations used in the figure.

Funding

Details of all funding sources for the work in question should be given in a separate section entitled 'Funding'. This should appear before the 'Acknowledgements' section.

The following rules should be followed:

- The sentence should begin: 'This work was supported by ...'
- The full official funding agency name should be given, i.e. 'National Institutes of Health', not 'NIH' (full RIN-approved list of UK funding agencies) Grant numbers should be given in brackets as follows: '[grant number xxxx]'
- Multiple grant numbers should be separated by a comma as follows: '[grant numbers xxxx, yyyy]'
- Agencies should be separated by a semi-colon (plus 'and' before the last funding agency)
- Where individuals need to be specified for certain sources of funding the following text should be added after the relevant agency or grant number 'to [author initials]'

An example is given here: 'This work was supported by the National Institutes of Health [AA123456 to C.S., BB765432 to M.H.]; and the Alcohol & Education Research Council [hfygr667789].

Oxford Journals will deposit all NIH-funded articles in PubMed Central. See Depositing articles in repositories – information for authors for details. Authors must ensure that manuscripts are clearly indicated as NIH-funded using the guidelines above.

OFFPRINTS

All authors are supplied with a free URL linking you to a press ready PDF version of your article. Offprints can be ordered using the Oxford Journals Author Services site.

Orders from UK will be subject to a 20.0% VAT charge as of 1st January 2011. For orders from the rest of the EU, we will assume that the service is provided for business purposes, please provide a VAT number for yourself or your institution and ensure you account for your own local VAT correctly.

LANGUAGE EDITING

Particularly if English is not your first language, before submitting your manuscript you may wish to have it edited for language. This is not a mandatory step, but may help to ensure that the academic content of your paper is fully understood by journal editors and reviewers. Language editing does not guarantee that your manuscript will be accepted for publication. If you would like information about one such service please click [here](#). There are other specialist language editing companies that offer similar services and you can also use any of these. Authors are liable for all costs associated with such services.

AUTHOR SELF-ARCHIVING/PUBLIC ACCESS POLICY FROM MAY 2005

For information about this journal's policy, please visit our [Author Self-Archiving policy page](#).

ANEXO F – NORMAS PARA SUBMISSÃO DE MANUSCRITO – ARTIGO II - AMERICAN JOURNAL RHINOLOGY & ALLERGY

Instructions to Authors

Co-Editor-in-Chiefs:

Rakesh Chandra, M.D.

Alexander Chiu, M.D.

Deputy Editor of Allergy:

Warner Carr, M.D.

American Journal of Rhinology & Allergy utilizes an online system of manuscript submission, editing and review. This system allows authors to submit their work online and check on the status of the review process. To access the electronic system, visit <http://ajr.msubmit.net>. This technology requires all manuscript files be uploaded separately as follows:

- 1.) cover letter
- 2.) manuscript (including title page, abstract, text, references and figure legends only) excluding table and figure files
- 3.) tables (can be consolidated into one "tables" file or uploaded separately)
- 4.) figures (preferably uploaded separately)

Copyright release forms and conflict of interest forms must be sent via mail or fax. Forms may be downloaded: [Publishing Forms \(pdf file\)](#). If figures are scanned, please also forward the original (glossy) figures to the editorial offices. These will produce a higher quality output in the printing process. Electronic submission is a four step process that is described step-by-step on the <http://ajr.msubmit.net> site. **American Journal of Rhinology & Allergy** will no longer accommodate the submission of paper manuscripts unless prior permission is granted via the editorial office. Please contact the editorial offices with any questions regarding the submission process.

MANUSCRIPT

PREPARATION

GUIDELINES:

Please note: Failure to follow these format instructions may result in the manuscript being returned to the author(s) for revision prior to review

SELECTING A MANUSCRIPT TYPE: when uploading your completed manuscript, you will be required to designate a manuscript type.

Please note: Failure to follow these format instructions may result in the manuscript being returned to the author(s) for revision prior to review SELECTING A MANUSCRIPT TYPE: when uploading your completed manuscript, you will be required to designate a manuscript type.

The following are guidelines for choosing:

- **Original manuscript:** Provides the results of original laboratory and/or clinical research. Components indicated by a checkmark below should appear in the order they are presented here (ie. title page, abstract, manuscript text, acknowledgment, references, figure legends, tables, figures)
- **Letters to the Editor:** Letters to the editor will be reviewed by the Editor(s) and peer-reviewed. Letters to the editor are limited to 500 words and 5 references. As letters to the editor are indexed and cited like original articles, key words are also required.
- **Invited Review:** Manuscript that provides a review of previously published literature. Components indicated by a checkmark below should appear in the order they are presented here (ie. title page, abstract, manuscript text, acknowledgment, references, figure legends, tables, figures)
- **Case Reports:** *American Journal of Rhinology & Allergy* normally does not accept any case reports. Occasional exceptions are made for truly unique cases or for case presentations with exceptional teaching value.

✓ **Title page:**

Include full relevant and concise (no more than 15 words) title in sentence format (only capitalize proper nouns).

Never include abbreviations in the title.

First name, middle initial, last name of each author with highest academic degrees included (do not include fellowships)

Name of Departments and Institutions to which work should be attributed; (see [Conflict of Interest](#) below)

Disclaimers (if any); and Acknowledgment of Financial Support/Funding.(see [Conflict of Interest](#))

In studies involving human subjects, a statement describing approval by the Institutional Review Board is required.

Key Words (**10 key words are mandatory**) Selecting appropriate key words is essential to your research being discovered by others.

Include date of presentation at scientific meeting (if any)

Include corresponding author's telephone number, FAX number and **e-mail address**

✓ **Abstract:** All manuscript types with the exception of the Letters to the Editors must include a structured abstract, **no longer than 300 words**, to precede article. Only include acronyms or abbreviations if the phrase appears more than three times in the abstract. Divided abstract into the following sections:

Background - Describe the problem that prompted the study

Objective - Describe the purpose of the study

Methods - Describe how the study was conducted

Results - Describe the most important findings

Conclusion - Describe the most important conclusion drawn from the study

✓ **Text:** unspecified length for all manuscript types excluding Letters to the Editor. Manuscript should be typed double-spaced in a standard font such as Times New Roman, Arial, Courier, or Helvetica, in size 12. Manuscript text pages should be numbered. Text should be written in clear and concise English. Authors whose primary language is not English should obtain assistance with writing to avoid grammatical problems. Several independent services for authors in the Science, Technical and Medical fields are available online and include:

US based: www.biomeditor.com
www.biosciencewriters.com
www.bostonbioedit.com
www.academicword.com
www.writescienceright.com
www.journalexperts.com

UK based: www.bioedit.co.uk
www.internationalscienceediting.com

Asia based: www.ahediting.com -- [click here to view company profile \(PDF\)](#)

Asia Pacific based - India: www.asiascienceediting.com

Japan: www.edanzediting.nl

Australia: www.oleng.com.au

Philippine: www.prof-editing.com

Please note: These few sites are only listed as a convenience and are **not an endorsement** of their products. They are in no way affiliated with the journal and use of their services will not guarantee acceptance of a manuscript.

✓ **Acknowledgment:** General acknowledgments for consultations, statistical analysis and such should be listed at the end of the text before the References. Include full names of individuals. Any and all acknowledgments of funding must be included on the title page.

✓ **References:** References in the text should be superscript numbers in order of appearance. Manuscripts in preparation, personal communications, websites, or other unpublished information should not be cited in the reference list but may be mentioned in the text in parentheses. References with more than three authors should be presented as the first three authors followed by et al. Please follow format below, e.g.:

1. Meltzer EO. Intranasal anticholinergic therapy of rhinorrhea. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90:1055-1064.
2. Benson S, Olnes S, Phil A, et al. On the mechanism of protein synthesis inhibition by abrin and ricin. *Eur J Biochem* 1975; 59:573-588.
3. Swift DL, and Proctor DF. Access of air to the respiratory tract. In *Respiratory Defense Mechanisms*. Brain JD, Proctor DF, and Reid LM (Eds). New York: Marcel Dekker, 1977; 21-40.

✓ **Tables:** Tables may be placed within the manuscript or uploaded as separate files (in .doc or .wpd format). If table is included in manuscript file, place after the References section, one table per page. Any abbreviations included in the table should be defined at the bottom of the table. If the table is being republished with permission, proof of permission must be faxed to the editorial office.

✓ **Figure legends:** Figure legends should be typewritten, double-spaced and listed (numbered) on a separate page after the tables. They should not appear on the figures. Include figure titles at the beginning of the legend.

✓ **Figures, and illustrations:** Illustrations included in manuscripts must be submitted in electronic format along with the rest of the manuscript. Each figure should be submitted as a **separate electronic file - not imbedded in the manuscript text file**. See Cadmus guidelines for submitting digital art at <http://cpc.cadmus.com/da/guidelines.asp>. Figure file preference is .tif, .jpeg, .eps. Proof of permission must be faxed to the editorial office for any figures being republished with permission. Proof of informed consent (signed releases) must be faxed to the editorial office for any and all photographs of identifiable persons. *A note about color figures: If your manuscript is accepted for publication and it includes color figures, you will have an option of printing your figures in color or black and white. Due to the high cost of color, please be aware that if you choose to print in color, the cost to you will be \$800. There is no cost to print the figures in black and white. Figures submitted in color but printed in black and white will appear at no cost, in color on the online version of the journal.*

✓ **Copyright release form:** MANUSCRIPTS WILL NOT BE REVIEWED UNLESS ACCOMPANIED BY A COPYRIGHT RELEASE FORM SIGNED BY EACH AND EVERY AUTHOR which states "*The undersigned author(s) transfer all copyright ownership, including electronic, of the manuscript (title of article) to OceanSide Publications, Inc in the event the work is published. The undersigned warrant(s) that the article is original, does not infringe upon any copyright or other proprietary right of any third party, is not under consideration by another journal, and has not been previously published. The author(s) confirm that they have reviewed and approved the final version of the manuscript.*" Items are accepted for publication on the understanding that they are contributed solely to **American Journal of Rhinology & Allergy** and have not been or will not be published elsewhere in any format except in abstract form. Blank Copyright Release forms may be downloaded: [Publishing Forms \(pdf file\)](#).

✓ **Conflict of Interest form:** **American Journal of Rhinology & Allergy** requires all authors listed on the title page of the manuscript to make the following disclosures: On the title page of the manuscript, authors must acknowledge:

- a. all funding sources that supported their work and
- b. all institutional or corporate affiliations of each author

Also, All authors must submit a separate form (one for each author) stating specifically whether any of the following commercial associations that might pose a conflict of interest exists: consultant arrangements, stock or other equity ownership, patent licensing arrangements, or payments for conducting or publicizing the study. Contact **American Journal of Rhinology & Allergy** for blank Conflict of Interest forms or download them [Publishing Forms \(pdf file\)](#). Disclosures will be held in strict confidence during the review process and will not influence any editorial decisions. However, if the paper is accepted for publication, the Editor will determine how any conflict of interest should be disclosed.

[Click here for a printable version of this page \(pdf file\)](#).

ANEXO G – CONFIRMAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO I AO *JOURNAL OF TROPICAL PEDIATRICS*

Submission
Confirmation

Thank you for submitting your manuscript to *Journal of Tropical Pediatrics*.

Manuscript ID: JTP-2012-363-OP

Title: Risk factors for asthma in schoolchildren in a Southern Brazilian city

Authors: Porto, Arnaldo
Solé, Dirceu
Menna Barreto, Sérgio
Hirakata, Vânia

Date Submitted: 01-Oct-2012

ANEXO H – CONFIRMAÇÃO DA SUBMISSÃO DO ARTIGO II AO *AMERICAN JOURNAL OF RHINOLOGY & ALLERGY*

American Journal of Rhinology & Allergy

[Manuscript Home](#) [Author Instructions](#) [Reviewer Instructions](#) [Help](#) [Tips](#) [Logout](#) [Journal Home](#)

Manuscript #	AJRA319-12
Current Revision #	0
Submission Date	2012-10-08 19:32:22
Current Stage	Manuscript Received
Title	Prevalence and risk factors for rhinoconjunctivitis in schoolchildren from Passo Fundo, Brazil
Running Title	Prevalence and risk factors for rhinoconjunctivitis
Manuscript Type	Original Article
Special Section	Not Applicable - no special section
Category	Allergy/Immunology
Corresponding Author	Arnaldo Porto Neto (Universidade Federal do Rio Grande do Sul)
Contributing Author	N/A
Abstract	Background: Allergic rhinitis affects 10-30% of children in developing countries, and its frequency has recently increased in the last few decades, probably due to changes in the environment and life style. Objective: To assess the prevalence, severity, and risk factors for rhinoconjunctivitis in schoolchildren (8-12 years old) from Passo Fundo, Rio Grande do Sul (RS). Methods: Cross-sectional study with students from public and private schools. Parents or guardians from a representative sample of this population (n=2003) answered a standardized written questionnaire (WQ) and a supplementary questionnaire (SQ) from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood phase two. A subgroup (n=878) was randomly selected to undertake skin prick test for standardized aeroallergens and protoparasitological exam. Height, weight, and body mass index of each child in this subgroup was measured. Results: The prevalence of current rhinitis was 53%; rhinoconjunctivitis, 37.5%; moderate-to-severe rhinitis, 14.6%; allergic rhinitis, 35.1%; and pollen rhinitis (hay fever), 27.9%. Positive SPT to at least one allergen occurred in 55% of children. Risk factors for rhinoconjunctivitis were: history of maternal and paternal rhinitis, paternal eczema, current eczema, positive SPTs to ryegrass and house dust mites, bronchiolitis at ≤ 2 years old, damp and mould home. Sharing bedroom was protective factor. Conclusion: The prevalence of rhinoconjunctivitis in our sample was higher than that at other sites, including elsewhere in Brazil. We observed strong association of rhinoconjunctivitis with family history of atopy, personal history of current eczema, and environmental factors. Sharing a bedroom had protective effect.
Associate Editor	Not Assigned
Key Words	rhinitis, rhinoconjunctivitis, allergy, children, epidemiology, ISAAC, risk factors, prevalence, atopy, pollinosis
	YES - The work was funded YES - Informed consent was obtained (further described in methods section of manuscript) No - "nothing to disclose" - the authors declare no conflicts of interest, financial or otherwise (this statement shall be foot noted upon publication)
Word Count	3014