

ROBERTA BARROS DE SOUSA

**SENSIBILIZAÇÃO A ALÉRGENOS E OUTROS
MARCADORES DE ATOPIA EM LACTENTES.**

RECIFE/PE, 2013

Roberta Barros de Sousa

**Sensibilização a alérgenos e outros
marcadores de atopia em lactentes.**

Dissertação apresentada ao Programa de
Pós-Graduação em Ciência da Saúde do
Centro de Ciências da Saúde da
Universidade Federal de Pernambuco,
para obtenção do título de mestre
em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Décio Medeiros

Recife/PE,

2013

Catálogo na Fonte
Bibliotecária: Gláucia Cândida, CRB4-1662

S725s Sousa, Roberta Barros de.
Sensibilização a alérgenos e outros marcadores de atopia em lactentes / Roberta Barros de Sousa. – Recife: O autor, 2013.
63 f. : il.; 30 cm.

Orientador: Décio Medeiros.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, 2013.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Lactente. 2. Diagnóstico. 3. Sons Respiratórios. 4. Imunização. I. Medeiros, Décio (Orientador). II. Título.

610 CDD (23.ed.)

UFPE (CCS2013-156)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

**RELATÓRIO DA DEFESA DE DISSERTAÇÃO ROBERTA BARROS DE SOUSA BRITO,
ALUNO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE, TURMA
INICIADA EM 2011 (DOIS MIL E ONZE)**

Às oito horas do dia vinte e sete de agosto de dois mil e treze, no Auditório do Prédio das Pós-Graduações do CCS, tiveram início, pelo Coordenador do Curso, Profº. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho, o trabalho de Defesa de Dissertação, da mestranda **Roberta Barros de Sousa Brito**, para obtenção do **Grau de Mestre em Ciências da Saúde** do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. A Comissão Julgadora eleita pelo Colegiado do Curso e homologada pelas Câmaras de Pesquisa e Pós-Graduação foi formada pelos professores: **Dr. José Ângelo Rizzo** na qualidade de Presidente, do Departamento de Medicina Clínica da UFPE, **Drª Luciane Soares de Lima**, do Departamento de Enfermagem da UPE e **Drª Maria das Graças Moura Lins**, do Hospital das Clínicas da UFPE. A Dissertação apresentada versou sobre: “**Sensibilização a Alérgenos Inaláveis e Alimentares no Diagnóstico Precoce de Asma em Lactente**”, tendo como orientador o Profº Décio Medeiros Peixoto, do Departamento Materno Infantil da UFPE. Após a explanação de 30 minutos feita pela candidata, justificando a escolha do assunto, objetivos da Dissertação, metodologia empregada e resultados obtidos, ilustrados com diapositivos, foram realizadas as arguições pela Banca Examinadora, todos no tempo regulamentar e respondido pela candidata. Ao término das arguições, a Banca avaliou em secreto e proferiu o seguinte resultado: Aprovada. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos, do que, para constar, foi elaborado o presente relatório que vai assinado pelo Senhor Presidente e demais membros da Comissão Julgadora. Recife, 27 de agosto de 2013.

Prof. Dr. José Ângelo Rizzo (Presidente)

Profª Drª Maria das Graças Moura Lins

Profª Drª Luciane Soares de Lima



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

REITOR

Prof. Dr. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Dr. Sílvio Romero Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTO DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Dr. Francisco de Sousa Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. Dr. Nicodemos Teles de Pontes Filho

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

COORDENADOR

Prof. Dr. Emanuel Sávio Cavalcanti Sarinho

VICE- COORDENADOR

Prof. Dr. Brivaldo Markman Filho

CORPO DOCENTE

Prof^a. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof^a. Ângela Luiza Branco Pinto Duarte

Prof. Brivaldo Markman Filho

Prof^a. Cláudia Diniz Lopes Marques

Prof. Décio Medeiros Peixoto

Prof. Dinaldo Cavalcanti de Oliveira

Prof. Edgar Guimarães Victor

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof. Emanuel Sávio de Cavalcanti Sarinho

Prof^a. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof. Hilton Justino de Oliveira

Prof. Jeymesson Raphael Cardoso Vieira

Prof. José Ângelo Rizzo

Prof. Lucio Villar Rabelo Filho

Prof^a. Romualda Castro do Rêgo Barros

Prof. Sandro Gonçalves de Lima

Prof^a. Simone Cristina Soares Brandão

Dedico esta dissertação aos meus amores, meus filhos.

Arthur que, apesar da pouca idade,
soube compreender meus momentos de ausência e

Bianca que, mesmo em meu ventre,
foi capaz de me dar forças para continuar a jornada.

AGRADECIMENTOS

À Deus, que fortaleceu-me na fé e ajudou-me a perseverar nos meus objetivos e à Nossa Senhora, que deu-me sabedoria e discernimento para enfrentar os obstáculos da vida.

Aos meus pais, Ramilson e Rosa, exemplos de dedicação e abdicção, pelo amor e apoio incondicionais a todos os meus projetos de vida.

Ao Prof. Dr. Décio, meu orientador, pela paciência, dedicação e incentivo ao crescimento profissional e pessoal e por mostrar-me que é possível conciliar harmonicamente todos os setores da vida.

Ao Prof. Dr. Emanuel Sarinho, que me mostrou o caminho da ciência e ao dividir seus conhecimentos multiplicou admiradores.

Aos professores e preceptores voluntários do ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica do HC UFPE, pelo incentivo à pesquisa, em especial à Dra. Almerinda Rêgo, Dra. Nilza Lyra e Dra. Gladys Queiroz, verdadeiras “mães” para os pacientes, por ensinar-me a cuidar do próximo no sentido mais amplo da palavra.

Aos amigos residentes do Serviço de Alergia e Imunologia, que fizeram parte desses momentos sempre me ajudando e incentivando.

Aos funcionários do Ambulatório de Alergia e Imunologia, pela receptividade e presteza.

À Kiara, enfermeira e coordenadora dos Ambulatórios de Pediatria, pela competência e contribuição para o funcionamento operacional da pesquisa.

Ao Centro de Pesquisas em Alergia, por fornecer o material necessário para realização dos testes cutâneos.

À todos, que, direta ou indiretamente, fizeram parte desse projeto, meu profundo agradecimento.

***A vitória é o prêmio que a vida oferece
àqueles que perseveram na prática do bem.***

Frei Anselmo Fracasso

RESUMO

Doença de elevada prevalência e morbidade na infância, a asma tem início, geralmente, em idade precoce com exacerbações recorrentes de tosse e sibilância, podendo ocasionar danos às vias aéreas e remodelamento brônquico desde os primeiros meses de vida. Não obstante, diagnosticar asma em lactentes e pré-escolares é difícil, visto que o diagnóstico diferencial é amplo e muitos métodos diagnósticos não se encontram disponíveis nesta faixa etária. Crianças menores de três anos de vida que manifestam pelo menos três episódios de sibilância são denominadas lactentes sibilantes recorrentes e apresentam risco elevado de persistência dos sintomas. Crises de sibilância, comumente desencadeadas por infecções respiratórias, associadas à história pessoal ou familiar de atopia é consistente com o padrão típico de asma na infância. A sensibilização aos alérgenos é um importante marcador de atopia. Desta forma, este estudo objetivou realizar uma revisão da literatura acerca da sensibilização atópica no diagnóstico precoce de asma na infância, especialmente em lactentes; comparar a ocorrência de sensibilização aos alérgenos em lactentes sibilantes recorrentes e não sibilantes; comparar os níveis séricos de IgE total e de eosinófilos em sangue periférico nos dois grupos e verificar os fatores de risco para asma peculiares à população do estudo. Foram investigados 113 indivíduos oriundos dos ambulatórios de alergia e imunologia clínica, de pediatria e de puericultura do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco, divididos em dois grupos: 65 lactentes sibilantes recorrentes com média de idade de $14,8 \pm 5,2$ meses e 48 lactentes saudáveis com média de idade de $15,2 \pm 5,1$ meses. Entre os sibilantes, a média de idade de início dos sintomas foi de $8 \pm 5,6$ meses. O gênero masculino foi o mais prevalente (63%) no primeiro grupo. Sensibilização aos antígenos inaláveis e alimentares prevaleceu no grupo dos sibilantes (17%) em relação aos não sibilantes (2,1%) ($p = 0,011$). Crianças com sensibilização aos antígenos apresentaram 12,4 vezes mais chance de ser sibilante do que as crianças não sensibilizadas (OR=12,45; IC 95%: 1,28-19,11). O alérgeno inalável mais frequente foi a *Blomia tropicalis* e não houve sensibilização combinada aos aeroalérgenos e a alimentos no mesmo paciente. O *Asthma Predictive Index* – API (Índice Preditivo para Asma) foi positivo em 81,5% e 44,8% dos sibilantes e controles respectivamente com diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$; OR=5,57; IC 95%: 2,23 – 7,96). Eosinofilia $\geq 4\%$ e nível de IgE sérica total ≥ 100 UI/mL também foram mais observados no primeiro grupo (46,2% x 18,8% e 47,6% x 29,8%, respectivamente) com diferença significativa entre os grupos caso e controle ($p = 0,002$ e $p = 0,059$, respectivamente). Observou-se neste estudo maior ocorrência de positividade aos marcadores de atopia no grupo dos lactentes sibilantes quando comparado ao dos não sibilantes. Com a identificação desses marcadores o diagnóstico de asma em crianças pequenas pôde ser norteado por parâmetros mais objetivos fornecendo mais subsídios para a adoção de medidas terapêuticas medicamentosas, além de direcionar medidas de controle ambiental, reduzindo a exposição de crianças susceptíveis para persistência de sibilância.

Palavras chaves: Lactente. Diagnóstico. Chiado. Imunização.

ABSTRACT

Disease with high prevalence and morbidity in childhood asthma begins usually at an early age with recurrent exacerbations of cough and wheezing which may cause damage to the airways and bronchial remodeling in the first months of life. Nevertheless, diagnose asthma in infants and preschool children is difficult, since the differential diagnosis is broad and many diagnostic methods are not available in this age group. Children under three years of life manifest at least three episodes of wheezing are called recurrent wheezing infants at high risk of persistent symptoms. Wheezing, commonly triggered by respiratory infections, associated with personal or family history of atopy is consistent with the typical pattern of childhood asthma. Sensitization to allergens is a marker of atopy. Thus, this study aimed to review the literature on atopic sensitization in early diagnosis of childhood asthma, especially in infants, compare the occurrence of sensitization to allergens in wheezing infants and non-wheezers; compare total IgE serum levels and eosinophils in peripheral blood in both groups and check the risk factors for asthma peculiar to the study population. We investigated 113 individuals from the outpatient clinics of allergy and clinical immunology and pediatrics of the Clinics Hospital of the Federal University of Pernambuco, divided into two groups: 65 recurrent wheezing infants with a mean age of 14.8 ± 5.2 months and 48 healthy infants with a mean age of 15.2 ± 5.1 months. Among the hissing, the average age of onset was 8 ± 5.6 months. Male gender was the most prevalent (63%) in the first group. Sensitization to inhaled and food antigens prevailed in the group of wheezing (17%) compared to non-wheezers (2.1%) ($p = 0.011$). Children with sensitization to antigens showed 12.4 times more likely to be squeaky non-sensitized children (OR = 12.45, 95% CI: 1.28 to 19.11). The most common inhaled allergen was *Blomia tropicalis* and no sensitization to inhalant and foods allergens combined in the same patient. Asthma Predictive Index - API was positive in 81.5% and 44.8% respectively of wheezing and controls was statistically significant ($p < 0.001$; OR=5.57; IC 95%: 2.23 – 7.96). Eosinophilia $\geq 4\%$ and total IgE serum level ≥ 100 IU / mL were also more frequently observed in the first group (46.2% vs. 18.8% and 47.6% vs. 29.8%, respectively) with a significant difference between case and control groups ($p = 0.002$ and $p = 0.059$, respectively). Observed in this study a higher incidence of positivity to markers of atopy in the group of wheezing infants when compared to the non-wheezers. With the identification of these markers diagnosing asthma in young children could be guided by more objective parameters providing more support for the adoption of measures drug therapies, in addition to direct environmental control measures, reducing the exposure of children susceptible to persistent wheezing.

Keywords: Infants. Diagnosis. Wheezing. Immunization.

LISTA DE TABELAS

REVISÃO DE LITERATURA: Ferramentas para o diagnóstico de asma em lactentes.

Tabela 1: Prevalência de sibilância no primeiro ano de vida no Brasil de acordo com o Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes (EISL). Página 18.

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de asma em crianças menores de 5 anos. Página 20.

Tabela 3: *Asthma Predictive Index* (API) original e *Asthma Predictive Index* (API) modificado. Página 21.

ARTIGO ORIGINAL: Sensibilização a alérgenos inaláveis e alimentares em lactentes sibilantes e saudáveis: estudo caso-controle.

Tabela 1: Características pessoais dos lactentes atendidos nos ambulatórios do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC UFPE). Página 50.

Tabela 2: Marcadores de atopia em lactentes acompanhados nos ambulatórios do HC UFPE: sensibilização a alérgenos, IgE total e eosinofilia. Página 50.

Tabela 3: Índice Preditivo para Asma (API) em lactentes acompanhados nos ambulatórios do HC UFPE. Página 51.

Tabela 4: Fatores de risco associados à sibilância recorrente em lactentes acompanhados no ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica do HC UFPE. Página 51.

Tabela 5: Análise Multivariada dos Fatores associados à sibilância em lactentes acompanhados nos ambulatórios do HC UFPE. Página 52.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PPG: Programa de Pós-Graduação

CCS: Centro de Ciências da Saúde

UFPE: Universidade Federal de Pernambuco

ABNT: Associação Brasileira de Normas Técnicas

CDC: Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos

EISL: Estudo Internacional sobre Sibilância em Lactentes

ITQOL: *The Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire* (Questionário de qualidade de vida na infância)

DATASUS: Departamento de Informática do Sistema Único de Saúde

IVAS: Infecção de vias aéreas superiores

GINA: *Global Initiative for Asthma* (Iniciativa Global para Asma)

API: *Asthma Predictive Index* (Índice Preditivo para Asma)

EAACI: *European Academy of Allergology and Clinical Immunology*

AAAAI: *American Academy of Allergy Asthma and Immunology*

ACAAI: *American College of Allergy, Asthma & Immunology*

WAO: *World Allergy Organization*

TCLE: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

DRGE: Doença do Refluxo Gastroesofágico

TC: Teste Cutâneo

HC: Hospital das Clínicas

DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*

DF: *Dermatophagoides farinae*

BT: *Blomia tropicalis*

AA: *Alternaria alternata*

AF: *Aspergillus fumigatus*

CEP: Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos

NA: Não se aplica

AME: Aleitamento Materno Exclusivo

SUMÁRIO

1.	APRESENTAÇÃO	15
2.	REVISÃO DE LITERATURA	17
	Ferramentas para o diagnóstico de asma em lactentes.	
	Justificativa	28
	Objetivos	28
	Objetivo Geral	28
	Objetivos Específicos	28
	Objetivos Secundários	29
	Hipótese	29
3.	METODOLOGIA	30
3.1	Desenho do estudo	30
3.2	Fluxograma	30
3.3	Local e período do estudo	31
3.4	População do estudo	31
	Critérios de inclusão	31
	Critérios de exclusão	31
3.5	Definição do tamanho amostral	32
3.6	Definição das variáveis	32
3.7	Instrumentalização das variáveis	33
	Termo de consentimento livre e esclarecido	33
	Questionário de amamnese	33

3.8	Procedimentos	33
	Coleta sanguínea	33
	Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata	34
3.9	Tabulação e verificação dos dados	34
3.10	Análise estatística	34
3.11	Aspectos Éticos	35
4.	CONSIDERAÇÕES FINAIS	36
	REFERÊNCIAS	38
	APÊNDICES	44
	Apêndice A – Artigo Original	44
	Sensibilização a antígenos inaláveis e alimentares em lactentes sibilantes e saudáveis: estudo caso-controle.	
	Apêndice B - Questionário de Anamnese	59
	Apêndice C - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	61
	ANEXOS	63
	Anexo 1 – Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos	63

1. APRESENTAÇÃO

Sibilância na infância é um sintoma bastante comum e geralmente está associada à infecção respiratória (JACKSON; LEMANSKE Jr, 2010). A recorrência deste sintoma está relacionada com maior risco de diagnóstico de asma no futuro. Crianças menores de três anos que manifestam três ou mais episódios de sibilância (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2000) são denominadas lactentes sibilantes recorrentes. Embora a maioria das crianças evolua com remissão espontânea do quadro de sibilância (sibilantes transitórios), uma parcela considerável persiste sibilando após 6 anos de idade (sibilantes persistentes) (TAUSSIG *et al.*, 2003). Reconhecer essas crianças é um desafio para o profissional de saúde visto que o diagnóstico diferencial é amplo e os testes diagnósticos como provas de função pulmonar, embora existentes, nem sempre são factíveis nesta faixa etária.

Exacerbações recorrentes de sibilância durante os primeiros anos de vida, momento crítico no crescimento e desenvolvimento pulmonar, podem ocasionar danos às vias aéreas e remodelação (O'BRIAN *et al.*, 2012). Identificar e tratar crianças com risco elevado de persistência do quadro de sibilância é importante para prevenir a limitação crônica ao fluxo aéreo, secundária ao remodelamento brônquico (STIRBULOV; BERND; SOLÉ, 2006), lesão irreversível que leva a déficits da função pulmonar desde os primeiros meses de vida (MALMSTROM *et al.*, 2011) e que podem persistir na idade adulta (O'BRIAN *et al.*, 2012).

Atopia é preditor significativo para desenvolvimento de asma (ILLI *et al.*, 2001; GUILBERT *et al.*, 2004; KURUKULAARATCHY; MATTHEWS; ARSHAD, 2006; MATRICARDI *et al.*, 2008). A maioria dos estudos, no entanto, apenas examinou a prevalência de alergia em crianças maiores de quatro anos. A escassez de estudos dessa natureza na população específica de lactentes ressalta a importância deste trabalho, cujo objetivo foi caracterizar o perfil atópico dos lactentes com sibilância recorrente por meio da investigação de sensibilização a antígenos alimentares e inaláveis.

Esta dissertação, apresentada ao colegiado do Programa de Pós-Graduação do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (PPG/CCS/UFPE) para obtenção do grau de mestre foi elaborada em quatro capítulos. O primeiro capítulo consta o referencial teórico do estudo intitulado FERRAMENTAS PARA DIAGNÓSTICO DE ASMA EM LACTENTES, o segundo, a metodologia utilizada para elaboração da pesquisa e

o terceiro capítulo, o artigo original intitulado SENSIBILIZAÇÃO A ALÉRGENOS INALÁVEIS E ALIMENTARES EM LACTENTES SIBILANTES E SAUDÁVEIS: ESTUDO CASO-CONTROLE.

No último capítulo constam as considerações finais com breves comentários quanto aos principais achados da pesquisa.

A formulação das referências segue o padrão da Associação Brasileira de Normas Técnicas (ABNT).

2. REVISÃO DE LITERATURA

FERRAMENTAS PARA DIAGNÓSTICO DE ASMA EM LACTENTES.

Doença crônica mais prevalente da infância em países industrializados (BACHARIER *et al.*, 2008), a asma caracteriza-se por obstrução, hiperresponsividade e inflamação das vias aéreas dos indivíduos desde idade muito jovem (KRAWIEC *et al.*, 2001). É uma doença heterogênea com apresentação de vários fenótipos e expressões clínicas dependentes de fatores genéticos e ambientais interagindo entre si (MARTINEZ, 2002; KURUKULAARATCHY; MATTHEWS; ARSHAD, 2006; PEDERSEN *et al.*, 2011). As crises de sibilância frequentemente tem início em idade precoce. Crianças menores de três anos de vida que manifestam pelo menos três episódios de sibilância (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2000) são denominadas lactentes sibilantes recorrentes e apresentam risco elevado de persistência dos sintomas.

A prevalência de asma e outras doenças atópicas em crianças e adultos jovens têm aumentado nas últimas décadas (NICKEL *et al.*, 2002). Um incremento na prevalência de asma de 8,7% em 2001 para 9,6% em 2009 foi recentemente divulgado pelo Centro de Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos - CDC (CDC, 2011).

Aproximadamente 50% das crianças apresentam sibilância no início da vida. Dois terços iniciam os sintomas no primeiro ano de vida (sibilantes precoces) e um terço após os três anos (sibilantes tardios). Dentre os sibilantes precoces, cinquenta por cento evolui para remissão espontânea do quadro, mas cerca de 50% persiste sibilando aos 6 anos de idade (MARTINEZ *et al.*, 1995).

Kurukulaaratchy *et al.*, em estudo de coorte com 1456 crianças acompanhadas por 10 anos, cuja prevalência de sibilância foi de 40,3%, demonstraram sibilância persistente em 37% dos pacientes (KURUKULAARATCHY *et al.*, 2003). Em outra coorte de nascimento (n=3963) oitenta e cinco por cento das crianças com asma aos 7-8 anos apresentavam sintomas de tosse e/ou sibilância nos primeiros 4 anos de vida (CAUDRI *et al.*, 2009).

Estudo internacional e multicêntrico envolvendo 30.093 lactentes com idade entre 12 e 15 meses, com a participação de 17 centros da América Latina e Europa, o EISL (Estudo

Internacional de Sibilância em Lactentes) observou prevalência de sibilância no início da vida de 45,2% e de sibilância recorrente de 20,3% (MALLOL *et al.*, 2010). No Brasil, o questionário foi aplicado em 7 capitais: Belém (PA), Belo Horizonte (MG), Curitiba (PR), Porto Alegre (RS), São Paulo (SP), Fortaleza (CE) e Recife (PE) (CHONG NETO; MEDEIROS; ROCHA, 2012). Em Recife, o estudo constatou prevalência de sibilância no início da vida de 43% e recorrência do sintoma em aproximadamente 25% dos lactentes sibilantes (MEDEIROS *et al.*, 2011) (Tabela 1).

Tabela 1: Prevalência de sibilância no primeiro ano de vida no Brasil de acordo com o EISL.

Cidade	N	Sibilância precoce	Sibilância recorrente (3 ou + episódios)
Porto Alegre	1.013	61%	36,3%
Curitiba	3.003	45,4%	22,6%
São Paulo	1.014	46%	26,6%
Belo Horizonte	1.261	52%	28,4%
Recife	1.071	43%	25%

Adaptado de CHONG NETO; MEDEIROS; ROCHA, 2012.

A história natural da asma em crianças é variável e não completamente compreendida (CHIPPS *et al.*, 2012) e embora ainda não esteja claro se uma intervenção precoce pode alterar o curso e resultado dessa doença crônica (BACHARIER; GUILBERT, 2012), o diagnóstico e tratamento precoces podem retardar ou atenuar o remodelamento brônquico, alteração estrutural da mucosa brônquica que leva à diminuição da função pulmonar desde os primeiros meses de vida (MALMSTROM *et al.*, 2011), diminuindo assim as comorbidades associadas à doença.

O impacto na qualidade de vida das crianças asmáticas e seus familiares/cuidadores está documentado em todo o mundo. Aumento no número de internações e idas às emergências, devido crises de asma, foi apresentado em estudo no Colorado, EUA com crianças de 9 a 24 meses (KLINNERT *et al.*, 2003). Em outro estudo, utilizando questionário de qualidade de vida (*The Infant/Toddler Quality of Life Questionnaire – ITQOL*) para crianças de 2 meses a 5 anos, a gravidade da sibilância, presença de tosse, utilização de corticosteroides e o número de visitas à emergência afetaram negativamente o funcionamento

físico e emocional da criança (OOSTENBRINK *et al.*, 2006). Guilbert *et al.*, também observaram que crianças com asma não controlada tinham um risco quase cinco vezes maior de visitas à emergência (OR = 4,9) e menor qualidade de vida (GUILBERT *et al.*, 2011).

O DATASUS, banco de dados do Sistema Único de Saúde brasileiro, registrou em dezembro de 2012 um total de 814 internações por asma em menores de um ano sendo 290 (36%) destas na Região Nordeste (DATASUS, 2012). A asma está entre as três principais causas de hospitalizações no Brasil (BOING *et al.*, 2012). Ao investigar óbitos por asma no Brasil em menores de 19 anos, Prietsch *et al.* verificaram que 69% ocorreram em menores de 5 anos (PRIETSCH *et al.*, 2012).

O diagnóstico de asma é baseado na correlação da história clínica e exames físico e complementar. Exacerbações recorrentes de tosse, sibilância e dificuldade respiratória de gravidade e duração variáveis, usualmente desencadeadas por infecção viral de vias aéreas superiores (IVAS) é consistente com o padrão típico de asma na infância (BACHARIER; GUILBERT, 2012). Sibilância e tosse são sintomas bastante comuns na faixa etária pediátrica e embora a asma seja a principal causa, deve ser sempre um diagnóstico de exclusão (KRAWIEC *et al.*, 2001). A associação entre recorrência dos sintomas e atopia pessoal ou familiar pode colaborar com o diagnóstico (GINA, 2009).

Diagnosticar asma em lactentes tem importantes consequências clínicas. Assim, outras causas de sibilância recorrente devem sempre ser consideradas e afastadas nessa faixa etária (GERALDINI *et al.*, 2008). O diagnóstico diferencial de sibilância na infância é complexo (tabela 2). A abordagem inicial deve incluir exame de imagem simples (radiografia de tórax) para afastar infiltrados, massas, grandes anormalidades de vasos, presença de corpo estranho e sinais de assimetria. Na suspeita de outras patologias, devem-se realizar exames complementares direcionados (teste do cloreto no suor, laringoscopia, broncoscopia, tomografia computadorizada do tórax, dosagem de imunoglobulinas) (BACHARIER, 2011). Saglani e colaboradores investigaram 47 crianças de 3 meses a 5 anos de idade com sibilância recorrente grave através de métodos invasivos e confirmaram o diagnóstico de asma em 41% delas (SAGLANI *et al.*, 2006). Caso de criança com enfisema lobar congênito tratada como asmática por cerca de um ano foi relatado por Geraldini *et al.* (GERALDINI *et al.*, 2008).

Tabela 2: Diagnóstico diferencial de asma em crianças menores de 5 anos.

Infecções	Infecção recorrente do trato respiratório Rinossinusite crônica Tuberculose
Problemas congênitos	Traqueomalácia Fibrose cística Displasia broncopulmonar Estreitamento das vias aéreas intratorácica Discinesia ciliar primária Imunodeficiência Primária Doença cardíaca congênita
Problemas mecânicos	Aspiração de corpo estranho Refluxo gastroesofágico

Adaptado de GINA, 2009.

Exames diagnósticos mais objetivos como os testes de função pulmonar e marcadores precoces de inflamação das vias aéreas são de difícil realização nesta faixa etária. Critérios diagnósticos com métodos não invasivos foram propostos para identificar precocemente as crianças com risco elevado de receber diagnóstico de asma no futuro (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2000; KURUKULAARATCHY *et al.*, 2003; DEVULAPALLI *et al.*, 2008; CAUDRI *et al.*, 2009). De modo geral, parâmetros clínicos são aplicados às crianças que manifestam sibilância recorrente na tentativa de reconhecer os possíveis asmáticos em idade mais tardia.

O *Asthma Predictive Index* – API (Índice Preditivo para Asma), elaborado por Castro-Rodriguez em 2000 (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2000) (tabela 3), utilizando dados do estudo *Tucson* (TAUSSIG *et al.*, 2003), e posteriormente revalidado pelo mesmo autor (CASTRO-RODRIGUEZ, 2010), procura identificar o lactente com risco de desenvolver asma. Antecedente familiar de atopia e dermatite atópica são considerados critérios maiores enquanto rinite alérgica, sibilância sem IVAS e eosinofilia sanguínea $\geq 4\%$, critérios menores. A presença de um critério maior ou dois menores em lactente com três ou mais episódios de sibilância é considerado alto risco para o diagnóstico de asma com índice preditivo negativo de 95% (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2000).

Para estudar o perfil atópico das crianças com sibilância recorrente, foi proposta, em estudo randomizado com 285 crianças, a modificação do API original: ao critério maior foi

acrescentada sensibilização a um ou mais aeroalérgenos e nos critérios menores a rinite foi substituída por sensibilização a alimentos (leite, ovo e amendoim) (Tabela 3) (GUILBERT *et al.*, 2004).

Tabela 3: *Asthma Predictive Index* – API (Índice Preditivo para Asma) original e API modificado.

3 ou + episódios de sibilância associado a 1 critério maior ou 2 menores

API original

Critérios maiores

História familiar de asma

Dermatite atópica

Critérios menores

Rinite alérgica

Eosinofilia $\geq 4\%$

Sibilância sem IVAS*

API modificado

Critérios maiores

História familiar de asma

Dermatite atópica

Sensibilização a aeroalérgenos

Critérios menores

Sensibilização a alimentos**

Eosinofilia $\geq 4\%$

Sibilância sem IVAS*

Adaptado de BACHARIER, 2012.

* IVAS: Infecção de vias aéreas superiores

** Sensibilização a alimentos: leite de vaca, ovo e amendoim

Em 2003, baseado na coorte da Ilha de *Wight*, novo escore de risco para asma foi sugerido com ênfase em uma história clínica precisa (história familiar de asma, infecção respiratória viral nos dois primeiros anos de vida e sintomas nasais recorrentes no primeiro ano de vida) associado a teste cutâneo de hipersensibilidade imediata aos 4 anos. A prevalência de sibilância persistente (pontuação máxima de 4) foi de 83% enquanto a de sibilância transitória (escore zero) foi de 80% aos 10 anos (KURUKULAARATCHY *et al.*, 2003).

A partir de um estudo caso-controle com 449 crianças Devulapalli *et al.* criaram um sistema de pontuação simples baseado na obstrução brônquica. Pontuação igual ou maior a cinco (variação de 1 a 12 pontos) aos 2 anos foi fator de risco para asma aos 10 anos de idade (DEVULAPALLI *et al.*, 2008). Posteriormente, outro escore de risco foi desenvolvido baseado em 8 parâmetros clínicos. Crianças com pontuação igual ou superior a 30 (variação de 0 a 55 pontos) apresentavam risco de 40% de asma persistente (CAUDRI *et al.*, 2009).

A Iniciativa Global para a Asma (GINA) composta por especialistas, elaborou em 2008 uma estratégia para diagnóstico, tratamento e prevenção de asma em crianças menores de 5 anos de idade. Neste relatório, as recomendações são baseadas em níveis de evidência da literatura científica (Evidência A, B, C e D). Três categorias de sibilância foram descritas: os sibilantes transitórios, que apresentam sintomas até 3 anos; os sibilantes persistentes, cujos sintomas começam antes dos 3 anos e persistem após esta idade mas, não apresentam atopia e os sibilantes de início tardio também chamados asmáticos verdadeiros, que são caracteristicamente atópicos e com sintomas que costumam persistir na vida adulta. Ainda de acordo com este documento, a gravidade da asma pode ser classificada em intermitente e persistente leve, moderada e grave (GINA, 2009).

O consenso PRACTTAL (BACHARIER *et al.*, 2008), documento conjunto elaborado por especialistas da Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica e Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia, com o objetivo de orientar a prática clínica na Europa e América do Norte, descreve quatro padrões de sibilância na infância:

- 1) Sibilância transitória: sibilância durante os 2 ou 3 primeiros anos de vida e não mais após essa idade;
- 2) Sibilância não-atópica: sibilância desencadeada principalmente por infecção viral que tende a desaparecer com o avançar da idade;
- 3) Asma persistente: sibilância associada a um dos seguintes itens:
 - a) Manifestações clínicas de atopia (eczema, rinite, conjuntivite, alergia alimentar), eosinofilia periférica e/ou IgE total elevada;
 - b) Sensibilização comprovada pela presença de IgE específica para alimentos e subsequente para aeroalérgenos;
 - c) Sensibilização a aeroalérgenos antes dos 3 anos de idade;
 - d) História familiar de asma;
- 4) Sibilância intermitente grave: episódios pouco frequentes de sibilância aguda associados a poucos sintomas fora dos quadros agudos e com a presença de características de atopia (eczema, sensibilização alérgica e eosinofilia em sangue periférico)

Posteriormente, estudo longitudinal realizado no Reino Unido e envolvendo 14.062 crianças do nascimento aos 7-9 anos, apontou a existência de seis diferentes fenótipos: sibilância esporádica ou ausente; sibilância transitória precoce; sibilância prolongada precoce; sibilância de início intermediário; sibilância de início tardio e sibilância persistente (HENDERSON *et al.*, 2008).

Uma nova abordagem para a classificação da asma foi recentemente proposta. Endótipos são subtipos de asma definidos a partir de mecanismos fisiopatológicos distintos de acordo com sete parâmetros: características clínicas, biomarcadores, fisiologia pulmonar, genética, histopatologia, epidemiologia e resposta ao tratamento. O subgrupo e mecanismo proposto para crianças com API positivo foi Th2-dominante (LOTVALL *et al.*, 2011). Os endótipos podem compartilhar características similares, mas surgem através de diferentes mecanismos fisiopatológicos (CUSTOVIC; LAZIC; SIMPSON, 2013).

O conhecimento sobre os fenótipos de sibilância e os fatores de risco associados a eles ajudam a identificar crianças de alto risco para persistência da sibilância que poderiam se beneficiar com intervenções de prevenção secundária (BACHARIER; GUILBERT, 2012). A maioria deles são fatores ambientais e infecciosos que podem ser prevenidos ou controlados (DELA BIANCA *et al.*, 2012). De acordo com o EISL, os fatores de risco mais importantes para recorrência de sibilância no primeiro ano de vida são: história familiar de asma, tabagismo na gestação, exposição precoce à fumaça do tabaco, múltiplos resfriados nos primeiros 6 meses de vida, história de pneumonia, frequência à creches, poluição ambiental, exposição à cão ou gato em casa e consumo diário de alimentos processados (MALLOL *et al.*, 2012).

Alterações da função pulmonar associada com sibilância persistente se estabelecem durante a infância e podem perdurar durante a vida adulta, o que sugere que as exposições iniciais na vida são cruciais para determinar o início e história natural da asma (HENDERSON *et al.*, 2008; GRAD; MORGAN, 2012), colocando esses pacientes em risco para o posterior desenvolvimento de doença pulmonar obstrutiva crônica (GRAD; MORGAN, 2012).

A identificação de marcadores de atopia, tais como elevação sérica de IgE total, eosinofilia periférica e sensibilização à alérgenos, associados aos quadros de sibilância recorrente também têm colaborado para o diagnóstico precoce de asma. Ensaio clínico

randomizado duplo cego com 285 crianças, demonstrou que eosinofilia maior ou igual a 4% e nível sérico de IgE total > 100 UI são preditores significativos de sensibilização a aeroalérgenos (GUILBERT *et al.*, 2004). Just *et al.* mostraram em coorte de nascimento que eosinofilia e sensibilização alérgica são fatores de risco fortemente associados a sibilância persistente ($p < 0,001$) (JUST *et al.*, 2010). Na Alemanha, estudo prospectivo observou que crianças com sibilância precoce e sensibilização a alérgenos nos primeiros 3 anos de vida tinham uma probabilidade 83% de permanecer sibilando aos 13 anos (MATRICARDI *et al.*, 2008).

A hiperresponsividade brônquica característica da asma pode ser desencadeada por fatores alérgicos ou não-alérgicos. O efeito dos alérgenos sobre a asma está relacionado à frequência e ao grau de exposição (SODERSTROM *et al.*, 2011). Os principais alérgenos e irritantes evitáveis são: ácaro da poeira doméstica, epitélio de animais de estimação, epitélio de barata, fungos, fumaça de cigarro e poluentes (PEDERSEN *et al.*, 2011; GINA, 2009).

Exposição precoce à endotoxinas aumentou o risco de sensibilização a alérgenos inaláveis e sibilância em lactentes com história familiar de atopia em coorte de nascimento alemã com 1942 crianças (BOLTE *et al.*, 2003). Quanto mais precoce a sensibilização maior o risco de desenvolvimento de asma (MARTINEZ, 2002), maior a gravidade (CASTRO-RODRÍGUEZ *et al.*, 2000; BACHARIER *et al.*, 2008) e pior o prognóstico (CUSTOVIC; SIMPSON, 2012). Assim, recomenda-se evitar a exposição aos alérgenos específicos em pacientes sensibilizados como medida adjuvante no tratamento da asma quando há associação entre exposição e sintomas (GINA, 2009).

Diversos autores documentaram que sensibilização a alérgenos inalantes domiciliares, especialmente os ácaros da poeira doméstica, é um importante preditor de asma (EMIN *et al.*, 2004; BRUSSEE *et al.*, 2005; LODGE *et al.*, 2011; CUSTOVIC; SIMPSON, 2012). Pó doméstico revelaram níveis elevados de barata, ácaro e epitélio de gato (WOOD *et al.*, 2011). Os resultados dos estudos fornecem evidências pertinentes da interação entre exposição ambiental e sensibilização, característica que pode prever asma no futuro (BOLTE *et al.*, 2003; WOOD *et al.*, 2011; OLMEDO *et al.*, 2011, ROSÁRIO-FILHO *et al.*, 2013).

Desde a década de 90 a sensibilização precoce tem sido útil para identificar os lactentes sibilantes mais propensos a persistência do sintoma. Em 1994, Delacourt *et al.* demonstraram pelo teste cutâneo que 25% das crianças sibilantes incluídas no estudo eram

sensibilizadas para *Dermatophagoides pteronyssinus* ou epitélio de gato (DELACOURT *et al.*, 1994).

Com a finalidade de avaliar o grau e evolução da sensibilização em crianças sibilantes recorrentes, Song *et al.* estudaram 40 crianças menores de 36 meses e observaram positividade ao teste cutâneo em 58% delas e tendência a sensibilização inicial para alimentos e posteriormente para aeroalérgenos (SONG *et al.*, 1997). Almqvist *et al.* verificaram que a presença de sensibilização aos 18 meses foi um preditor significativo e independente para o desenvolvimento de asma aos cinco anos. A prevalência de sensibilização aos alérgenos alimentares foi maior aos 18 meses que aos cinco anos (ALMQVIST *et al.*, 2007).

Contrariando os estudos anteriores, Duff *et al.* em estudo caso controle com 156 participantes, verificaram que sibilantes menores de 2 anos apresentavam prevalência elevada de infecção viral e baixa de anticorpos IgE específicos para alérgenos inaláveis (DUFF *et al.*, 1993). Segundo Soderstrom *et al.* esse achado deve-se à reduzida resposta inflamatória nesta faixa de idade (SODERSTROM *et al.*, 2011).

Crianças expostas aos antígenos de fungos intra-domiciliares no primeiro ano de vida também apresentam risco relativo aumentado de sibilância (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2008; PEDERSEN *et al.*, 2011). Em estudo de coorte, um crescimento estatisticamente significativo no risco de asma aos 7 anos foi associado com história familiar de asma, infecção respiratórias e teste cutâneo positivo para três espécies comuns de fungo (REPONEN *et al.*, 2012).

A literatura diverge quanto ao efeito da exposição precoce a animais domésticos. Estudo com 81 crianças, 14 expostas a gato e 22 a cão, demonstrou que sensibilização a epitélio desses animais no primeiro ano de vida aumenta o risco de asma (KORPPI *et al.*, 2008). No estudo de Stoltz *et al.* sensibilização a cão e gato estava independentemente associado com aumento do risco de asma e rinite porém, exposição a cão no momento do nascimento foi associada ao risco reduzido de asma (STOLTZ *et al.*, 2013). Estudo de revisão de 11 coortes de nascimento europeias não encontrou associação positiva ou negativa entre a presença de animais de estimação no início da vida e asma em idade escolar, não havendo, portanto, subsídio para aconselhar a retirada do animal, especificamente para a prevenção primária de asma e rinite em crianças (CARLSEN *et al.*, 2012).

Doenças respiratórias de etiologia viral como causa de sibilância na infância são extremamente comuns (JACKSON, 2010). Revisão recente concluiu que bronquiolite viral no início da vida é um importante fator de risco para sibilância e asma subsequente (BEIGELMAN; BACHARIER, 2013). Vírus sincicial respiratório e rinovírus estão associados ao maior risco de sibilância persistente (JACKSON *et al.*, 2008; JACKSON, 2010; CARROLL *et al.*, 2012). Dentre as doenças virais, aquelas causadas por rinovírus são as mais significativas preditoras de diminuição da função pulmonar (BUSSE; LEMANSKE Jr; GERN, 2010; GUILBERT *et al.*, 2011). O rinovírus causa danos às vias aéreas, promove o remodelamento brônquico e favorece o desenvolvimento de asma (JACKSON, 2010). Estudo para investigar a relação entre a gravidade da infecção viral e asma materna observou que crianças infectadas pelo rinovírus cujas mães eram asmáticas apresentavam maior gravidade da doença (CARROLL *et al.*, 2012).

Filhos de mães que fumaram durante a gestação apresentam maior risco de asma persistente (PRESCOTT; NOAKES, 2007; CHONG NETO; ROSÁRIO, 2008), bem como crianças precocemente expostas à fumaça do tabaco (BURGESS *et al.*, 2011). Os estudos de prevenção primária de sensibilização alérgica mostram resultados conflitantes. Portanto, com exceção da exposição ao cigarro, nenhuma outra estratégia para prevenir a sensibilização pode ser recomendada no período gestacional (DE VERA; DRAPKIN; MOY, 2003; KURUKULAARATCHY *et al.*, 2003).

No período perinatal, a amamentação exclusiva durante os 4 primeiros meses de vida pode ser um fator protetor para sibilância (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2008; OGBUANU *et al.*, 2009; JUST *et al.*, 2010). Além disso, foi visto que a maior duração do aleitamento materno influencia favoravelmente o crescimento pulmonar das crianças (GUILBERT *et al.*, 2007).

A gravidade da asma foi maior para as crianças de mães com asma sugerindo uma base genética para o desenvolvimento de asma na infância (KLINNERT *et al.*, 2003). Estudos nacionais também demonstraram que crianças nascidas de mães asmáticas apresentam maior risco para desenvolver asma (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2008; DELA BIANCA *et al.*, 2012).

Marcadores de atopia bastante documentados em outros países, a elevação dos níveis séricos de IgE total e eosinofilia periférica também estão relacionados a persistência da

sibilância. Lopez *et al.* observaram que lactentes sibilantes apresentavam maiores níveis de IgE sérica total aos 12 meses quando comparados aos não sibilantes (LOPEZ *et al.*, 2002). Em outro estudo, elevação dos níveis séricos de IgE total aos 6 meses foi relacionado à futura sensibilização e aos 9 meses associou-se a asma persistente (MARTINEZ *et al.*, 1995). Just *et al.* mostraram em coorte de nascimento que eosinofilia e sensibilização alérgica são fatores de risco fortemente associados a sibilância persistente ($p < 0,001$) (JUST *et al.*, 2011).

Fatores de risco como sexo e história pessoal ou familiar de atopia são intrínsecos aos indivíduos e, portanto não modificáveis. Porém, outros, extrínsecos, como exposição à alérgenos, infecções respiratórias virais e fumaça do tabaco podem ser evitados. A intervenção sobre esses fatores poderia reduzir o número de lactentes sibilantes e, conseqüentemente, o número de crianças asmáticas (CHONG NETO; ROSÁRIO, 2008). As práticas de controle ambiental, embora haja pouca evidência quanto ao benefício clínico (SIMPSON; CUSTOVIC, 2009, 2012), devem sempre ser estimuladas para reduzir a ocorrência e a gravidade das exacerbações da doença (GINA, 2009).

Melhorias na classificação da asma através de definições unificadas, análise fenotípica cuidadosa e investigação do mecanismo fisiopatológico envolvido podem contribuir para os avanços no conhecimento desta doença (FITZPATRICK; BAENA-CAGNANI; BACHARIER, 2012). Recentemente foi publicado um consenso internacional sobre asma pediátrica em ação conjunta da Academia Européia de Alergologia e Imunologia Clínica (EAACI), Academia Americana de Alergia, Asma e Imunologia (AAAAI), Colégio Americano de Alergia, Asma e Imunologia (ACAAI) e Organização Mundial de Alergia (WAO) no intuito de orientar uma abordagem sistemática para o manejo da asma (PAPADOPOULOS *et al.*, 2012). Entretanto, a definição dos diferentes fenótipos e endótipos de asma foi derivada de estudos norte-americanos e europeus e extrapolada para a América do Sul. Em coorte realizada em Pelotas/SP, ficaram evidentes as diferenças observadas nas prevalências de cada grupo de sibilantes bem como a associação aos fatores de risco encontrados nos estudos internacionais (MUINO *et al.*, 2008). No EISL, Mallol *et al.* também observaram que a prevalência de sibilância recorrente foi maior e mais grave nos centros latinos que nos europeus, sugerindo um maior risco para asma em países em desenvolvimento (MALLOL *et al.*, 2010).

Conclui-se que a sensibilização a alérgenos pode identificar os lactentes sibilantes com risco elevado de diagnóstico de asma, porém, estudos extrapolados de outros países nem

sempre refletem a realidade local. Urge mais estudos nacionais para uma melhor caracterização dos fenótipos e fatores de risco associados à asma na população brasileira, especialmente os lactentes, com suas diferenças sócio-econômicas, culturais e ambientais a fim de se estabelecer estratégias mais eficazes de prevenção, diagnóstico e tratamento de asma.

- **Justificativa**

A asma é uma doença de elevada prevalência e morbidade na infância e de difícil diagnóstico nesta faixa etária. A magnitude deste problema aponta para a busca constante de estratégias que identifiquem os fatores de risco associados aos quadros de sibilância recorrente para que o diagnóstico de asma possa ser feito com maior eficácia e de forma a mais precoce possível.

Dados de vários estudos demonstraram relação entre exposição e sensibilização precoce para alérgenos com desenvolvimento de asma em crianças. No entanto, a maioria apenas examinou a prevalência de alergia em crianças maiores de cinco anos. Tendo em vista a importância do diagnóstico precoce de asma no intuito de retardar o remodelamento brônquico a partir da instituição de terapêutica adequada, este estudo propõe a investigação de sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em lactentes como marcador de atopia.

- **Objetivos**

- **Objetivo Geral**

O objetivo principal deste estudo foi comparar a ocorrência de sensibilização à aeroalérgenos e antígenos alimentares em lactentes com e sem sibilância precoce.

- **Objetivos Específicos**

- Verificar a frequência de sensibilização à alérgenos em lactentes sibilantes e não sibilantes.
- Determinar os níveis séricos de IgE total em lactentes sibilantes e não sibilantes.
- Determinar os níveis de eosinófilos no sangue periférico em lactentes sibilantes e não sibilantes.
- Verificar a frequência de positividade ao Índice Preditivo para Asma em lactentes sibilantes e não sibilantes.

- **Objetivos Secundários**

- Identificar os antígenos mais prevalentes nos lactentes sibilantes e não sibilantes.
- Identificar os fatores associados à sibilância precoce.

- **Hipótese**

Lactentes sibilantes apresentam maior frequência de teste cutâneo de leitura imediata positivo para antígenos alimentares e/ou inalantes em comparação aos lactentes não sibilantes.

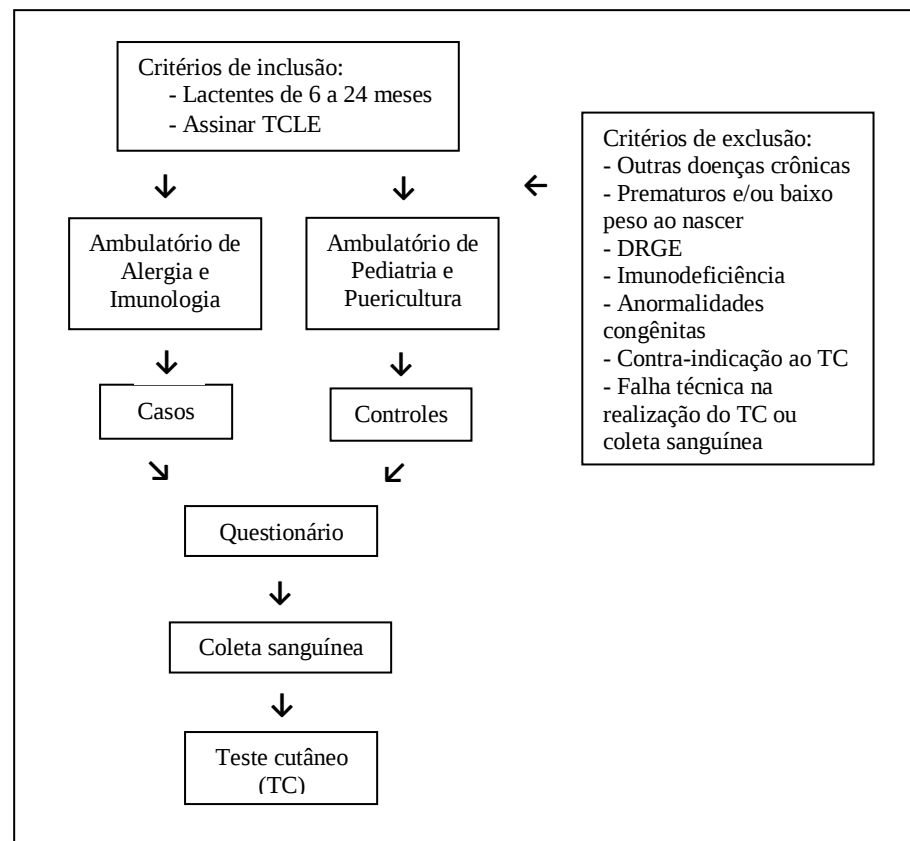
3. METODOLOGIA

A metodologia da pesquisa seguiu as normas da ABNT.

3.1 Desenho do estudo

Estudo caso-controle. As crianças sibilantes recorrentes (três ou mais episódios de sibilância) (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2000) foram consideradas os casos enquanto as não sibilantes os controles.

3.2 Fluxograma



3.3 Local e período do estudo

O estudo foi realizado nos ambulatórios de Puericultura, Pediatria e Alergia e Imunologia Clínica do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE) no período de novembro de 2011 a março de 2013.

3.4 População do estudo

A população do estudo foi composta por lactentes de 6 à 24 meses à atendidos nos ambulatórios do HC UFPE, divididos em dois grupos: lactentes sibilante recorrentes (grupo caso) e lactentes saudáveis (grupo controle).

- **Critérios de inclusão**

Lactentes de 6 à 24 meses de idade encaminhados por outros serviços aos ambulatórios do HC UFPE, cujos pais ou responsável legal aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram incluídos no estudo.

Crianças de até 2 anos de idade com história de três ou mais episódios de sibilância (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2000) oriundos do ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica, foram incluídas no grupo caso e crianças de até 2 anos de idade sem história prévia de sibilância oriundos dos ambulatórios de Pediatria e Puericultura, no grupo controle.

- **Critérios de exclusão**

Foram excluídos do estudo lactentes com outros problemas respiratórios crônicos como displasia broncopulmonar, fibrose cística e tuberculose; prematuros e/ou baixo peso ao nascer; doença do refluxo gastroesofágico diagnosticada; imunodeficiência primária ou secundária diagnosticada; anormalidades congênitas; bem como aqueles que apresentaram

contra-indicação ao teste de hipersensibilidade imediata no momento da consulta (uso de anti-histamínico, doença de pele no local da aplicação e história de anafilaxia a um dos alérgenos) (MORRIS, 2006) .

Falha de técnica na realização do teste cutâneo ou na coleta sanguínea também foram considerados critérios de exclusão.

3.5 Definição do tamanho amostral

O tamanho estimado da amostra foi calculado pelo software MedCalc, versão 12.7, baseado no estudo caso-controle de Emin *et al.* com 161 crianças sibilantes e 100 saudáveis, cuja diferença de sensibilização foi de 55,3% (EMIN *et al.*, 2004). Aceitando-se o erro alfa de 5% e o erro beta 20%, o tamanho total da amostra calculado foi de 21 indivíduos para cada grupo.

3.6 Definição das variáveis

Lactente sibilante: crianças de 6 a 24 meses de idade com história de três ou mais episódios de sibilância.

Lactente Não-sibilante ou saudável: crianças de 6 a 24 meses de idade sem história prévia de sibilância.

Índice Preditivo para asma positivo: presença de um critério maior ou dois menores.

Frequência à creche: permanência em um ou dois turnos em creche por três ou mais dias da semana

Acumuladores de poeira: presença de objetos acumuladores de poeira tais como: cortinas, tapetes, estofados, almofadas, brinquedos de pelúcia, etc.

Mofo no domicílio: presença de mofo ou bolor em paredes ou móveis.

Barata no domicílio: presença de barata ou restos de barata no domicílio.

Exposição à fumaça: poluição do ar ambiente por combustível de biomassa (madeira, carvão, etc).

3.7 Instrumentalização das variáveis

- **Termo de consentimento livre e esclarecido**

Após atendimento ambulatorial de rotina, os pais e/ou responsável legal dos menores foram detalhadamente informados dos objetivos, etapas, riscos e benefícios do estudo e convidados a participar da pesquisa, os que concordaram assinaram o TCLE (Apêndice B).

- **Questionário de anamnese**

Os pais e/ou responsável legal responderam o protocolo de pesquisa (Apêndice A), baseado no questionário do Estudo Internacional sobre Sibilância em Lactentes (EISL) (DELA BIANCA *et al.*, 2007), que inclui dados gerais de identificação e informações sócio-demográficas, anamnese direcionada à sintomatologia respiratória, antecedentes pessoais e familiares de alergia e características do ambiente no qual estas crianças vivem.

3.8 Procedimentos

- **Coleta sanguínea**

O sangue venoso foi coletado por técnica de enfermagem devidamente treinada e registrada no Conselho Regional de Enfermagem em dois tubos de ensaio (um sem anticoagulante com 2 ml para dosagem de IgE sérica total e outro com 2 ml para contagem de eosinófilos através do hemograma pelo método automatizado de diferenciação de leucócitos), sendo este procedimento realizado no laboratório do HC UFPE. A dosagem de IgE total foi realizada utilizando-se a técnica eletroquimioluminescência.

O nível sérico de IgE total foi considerado elevado quando ≥ 100 UI/mL (GUILBERT *et al.*, 2004) e eosinofilia quando a contagem de eosinófilos encontrou-se $\geq 4\%$ (CASTRO-RODRIGUEZ *et al.*, 2000).

- **Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata**

Para o teste de hipersensibilidade imediata, realizado pela pesquisadora, colocou-se uma gota de extrato padronizado FDA *Allergenic*® de cada antígeno estudado na face interna do antebraço da criança após higienização da pele com algodão e álcool à 70% e procedeu-se punção com lanceta estéril. Realizou-se concomitantemente os testes do controle positivo (histamina) e controle negativo (solução fisiológica). O teste foi considerado positivo quando o maior diâmetro da pápula formada foi superior a 3 mm do controle negativo (KONSTANTINO *et al.*, 2010). A leitura com paquímetro foi realizada após 15 minutos. Os antígenos inaláveis utilizados foram: *Dermatophagoides pteronyssinus* (DP), *Dermatophagoides farinae* (DF), *Blomia tropicalis* (BT), fungos mix [*Alternaria alternata* (AA) e *Aspergillus fumigatus* (AF)] e epitélio de barata mix, cão e gato; e os antígenos alimentares: alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina, caseína, soja, ovo e amendoim.

3.9 Tabulação e verificação dos dados

As informações foram digitadas em dois bancos de dados (dupla entrada) para identificar eventuais inconsistências no processo de digitação utilizando-se o programa Microsoft Office Excel 2007.

3.10 Análise Estatística

Com o objetivo de estudar isoladamente as variáveis foi feita análise univariada. Para cada variável foi realizado um teste de significância que indica se a variável em questão influencia ou não na ocorrência de sibilância. Na interpretação dos testes estatísticos, a probabilidade (p) de erro tipo I (α) foi estimada como probabilidade significativamente menor de 5,0% (0,05).

No caso de variáveis qualitativas, comparou-se a proporção de sibilantes nas diferentes categorias através do teste Qui-Quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a 5. Para a variável quantitativa idade foi

aplicado o teste t-Student para a comparação das médias entre os dois grupos (sibilantes x não sibilantes).

Modelo de regressão logística foi utilizado, considerando a sibilância como variável resposta, para verificar a influência de várias variáveis conjuntamente. A força da associação entre o quadro de sibilância e os diversos fatores de risco foi avaliada pelo cálculo do *Odds Ratio*.

Foram incluídas na regressão as variáveis independentes que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada (sexo, API+, sensibilização a antígenos, nível sérico de IgE total ≥ 100 UI/mL, presença de animais de estimação e exposição à fumaça). Inicialmente utilizou-se o método *stepwise forward* que exclui do modelo as variáveis sem significância estatística, permanecendo, desta forma apenas as variáveis: exposição à fumaça, API+ e sensibilização a antígenos.

3.11 Aspectos Éticos

Os pais ou responsável legal tiveram todas as informações necessárias, prestadas pela médica pesquisadora, sobre a que se propunha o estudo e os que concordaram, assinaram o TCLE (Apêndice B). Os pais ou responsável poderiam, no entanto, negar-se a participar ou retirar-se do estudo em qualquer fase da pesquisa sem que houvesse detrimento no atendimento da criança.

O responsável pelo voluntário foi informado que a pesquisa teria garantia do sigilo absoluto e confidencialidade das informações prestadas e que os resultados poderiam ser divulgados publicamente, entretanto, sua identidade seria preservada. Foi exposto ainda que não haveria despesa pessoal ou compensação financeira relacionada à participação do menor.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) de acordo com a Resolução N° 196/96 do Conselho Nacional de Saúde sob o registro CAAE – 0338.0.172.000-10 (Anexo 1).

Não houve conflitos de interesse nesse protocolo.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta dissertação de mestrado abordou o tema do diagnóstico precoce de asma em crianças pequenas, mais especificamente os marcadores de atopia nesta população. Tratou-se de uma revisão narrativa sobre as ferramentas diagnósticas para asma em lactentes e uma pesquisa original com o objetivo de analisar o perfil atópico dos lactentes acompanhados nos ambulatórios de Pediatria, Puericultura e Alergia e Imunologia Clínica do HC UFPE.

O conhecimento do perfil atópico dos lactentes sibilantes recorrentes é de grande valia para o diagnóstico precoce de asma na infância. A sensibilização à alérgenos, considerada por muitos autores como importante marcador de atopia, tem sido muito estudado nos últimos anos. O teste cutâneo, devido a sua praticidade e facilidade de execução, é amplamente empregado para essa finalidade.

Embora lactentes sibilantes recorrentes com API positivo possam apresentar valores normais de teste cutâneo devido a baixa reatividade da pele, os dados encontrados nesta pesquisa demonstraram prevalência significativamente maior de sensibilização à alérgenos nesse grupo quando comparados aos controles saudáveis. Este achado reforça a importância de incentivar medidas de controle ambiental para as crianças susceptíveis.

As diversidades sócio-culturais-econômicas-ambientais inerentes à população nordestina resulta em características clínicas peculiares. Nesse contexto, sugerimos a realização de novos estudos com tamanho amostral maior e em outros centros médicos de nosso município a fim de conhecer o perfil atópico e avaliar a utilização rotineira dos testes cutâneos em lactentes sibilantes precoces do Recife. Metodologia mais adequada, no entanto que permita minimizar as diversas interferências encontradas nesse estudo faz-se necessária.

O estudo foi relevante e oportuno para a instituição, pois os achados reforçam que o teste cutâneo deve fazer parte da prática clínica diária na avaliação do lactente sibilante, bem como para o paciente, pois com a identificação do antígeno sensibilizante medidas de controle ambiental puderam ser melhores direcionadas.

Em conclusão, destacamos a relevância clínica da utilização do teste cutâneo para identificação precoce de pacientes sensibilizados à antígenos com risco elevado de

persistencia de sibilância no intuito de auxiliar no diagnóstico, tratamento e prevenção de asma.

REFERÊNCIAS

- JACKSON, DJ; LEMANSKE, Jr RF. The role of respiratory virus infections in childhood asthma inception. **Immunol Allergy Clin North Am**, v.30, n.4, p. 513-522, Nov 2010.
- CASTRO-RODRÍGUEZ, JA *et al.* A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. **Am J Respir Crit Care Med**, v.162, n. 4, p.1403-1406, Out 2000.
- TAUSSIG, LM *et al.* Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. **J Allergy Clin Immunol**, v.111, n.4, p.661-675, Abr 2003.
- O'BRIAN, AL *et al.* Recurrent Severe Exacerbations in Early Life and Reduced Lung Function at School Age. **J Allergy Clin Immunol**, v.129, n.4, p.1162-1164, Abr 2012.
- STIRBULOV, R; BERND, LAG; SOLÉ, D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. **Rev. bras. alerg. imunopatol**, v.29, n.5, p.222-245, Set/Out 2006.
- MALMSTROM, K *et al.* Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. **Thorax**, v.66, n.2, p.157-162, Fev 2011.
- ILLI, S *et al.* The pattern of atopic sensitization is associated with the development of asthma in childhood. **J Allergy Clin Immunol**, v.108, n.5, p.709-714, Nov 2001.
- GUILBERT, TW *et al.* Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v.114, n.6, p.1282-1287, Dez 2004.
- KURUKULAARATCHY, RJ; MATTHEWS, S; ARSHAD, H. Relationship between childhood atopy and wheeze: what mediates wheezing in atopic phenotypes? **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.97, n.1, p.84-91, Jul 2006.
- MATRICARDI, PM *et al.* Wheezing in childhood: incidence, longitudinal patterns and factors predicting persistence. **Eur Respir J**, v.32, n.3, p.585-592, Set 2008.
- BACHARIER, LB *et al.* Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. **Allergy**, v. 63, n. 1, p. 5-34, Jan 2008.
- KRAWIEC, ME *et al.* Persistent Wheezing in Very Young Children Is Associated with Lower Respiratory Inflammation. **Am J Respir Crit Care Med**, v.163, n.6, p.1338-1343, Mai 2001.
- MARTINEZ, FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. **Pediatrics**, v.109, n.2, p.361-368, Fev 2002.
- PEDERSEN, SE *et al.* Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. **Pediatr Pulmonol**, v.46, n.1, p.1-17, Jan 2011.

NICKEL, R *et al.* Messages from the German Multicentre Allergy Study. **Pediatr Allergy Immunol**, v.13, s.15, p.7-10, Dez 2002.

VITAL SIGNS/CDC: Asthma Prevalence, Disease Characteristics, and Self-Management Education-United States, 2001-2009. From The Centers For Disease Control and Prevention (CDC). **JAMA**, v.305, n.24, p.2514-2516, Jun 2011. Disponível em: <http://50.22.56.132-static.reverse.softlayer.com/>. Acesso: 02/26/2013.

MARTINEZ, FD *et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. **N Engl J Med**, v.332, n.3, p.133-138, Jan 1995.

KURUKULAARATCHY, RJ *et al.* Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. **Eur Respir J**, v.22, n.5, p.767-771, Nov 2003.

CAUDRI, D *et al.* Predicting the long-term prognosis of children with symptoms suggestive of asthma at preschool age. **J Allergy Clin Immunol**, v.124, n.5, p.903-910, Nov 2009.

MALLOL, J *et al.* International prevalence of recurrent wheezing during the first year of life: variability, treatment patterns and use of health resources. **Thorax**, v.65, n.11, p.1004-1009, Nov 2010.

CHONG NETO, HJ; MEDEIROS, D; ROCHA, LA. **Abordagem do paciente em Alergia e Imunologia**. Ed. Medbook. Abordagem e investigação do Lactente Sibilante. Capítulo 33, seção IV, p.437-447, São Paulo, 2012.

MEDEIROS, D *et al.* Prevalência de sibilância e fatores de risco associados em crianças no primeiro ano de vida, residentes no Município de Recife, Pernambuco, Brasil. **Cad. Saúde Pública**, v.27, n.8, p.1551-1559, Ago 2011.

CHIPPS, BE *et al.* Assessment of asthma control and asthma exacerbations in the epidemiology and natural history of asthma: outcomes and treatment regimens (TENOR) observational cohort. **Curr Respir Care Rep**, v.1, n.4, p.259-269, Dez 2012.

BACHARIER, LB; GUILBERT, TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. **J Allergy Clin Immunol**, v.130, n.2, p.287-296, Ago 2012.

KLINNERT, MD *et al.* Morbidity Patterns Among Low-Income Wheezing Infants. **Pediatrics**, v.112, n.1, p.49-57, Jul 2003.

OOSTENBRINK, R *et al.* Health-Related Quality of Life of Pre-School Children With Wheezing Illness. **Pediatr Pulmonol**, v.41, n.10, p.993-1000, Out 2006.

GUILBERT, TW *et al.* Asthma That Is Not Well-Controlled Is Associated with Increased Healthcare Utilization and Decreased Quality of Life. **Journal of Asthma**, v.48, n.2, p.126-132, Mar 2011.

Ministério da Saúde. Sistema de Informações Hospitalares do Sistema Único de Saúde (SIH/SUS). DATASUS, 2012. Disponível em: <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/deftohtm.exe?sih/cnv/niuf.def>. Acesso em: 26/02/2013.

BOING, AF *et al.* Reduction of Ambulatory Care Sensitive Conditions in Brazil between 1998 and 2009. **Rev Saúde Pública**, v.46, n.2, p. 359-366, Fev 2012.

PRIETSCH, SOM *et al.* Asthma mortality among Brazilian children up to 19 years old between 1980 and 2007. **J Pediatr**, v.88, n.5, p.384-388, Set/Out 2012.

Global Strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma Report. Update 2009. Disponível em: www.ginasthma.com. Acesso em: 13/11/2009.

GERALDINI, M *et al.* Quando sibilância recorrente no lactente não é asma. **Rev. bras. alerg. Immunopatol**, v.31, n.1, p.42-45, Jan/Fev 2008.

BACHARIER, LB. Evaluation of the child with recurrent wheezing. **J Allergy Clin Immunol**, v.128, n.3, p.690e0-690e5, Set 2011.

SAGLANI, S *et al.* Investigation of young children with severe recurrent wheeze: any clinical benefit? **Eur Respir J**, v.27, n.1, p.29-35, Jan 2006.

DEVULAPALLI, CS *et al.* Severity of obstructive airways disease by age 2 years predicts asthma at 10 years of age. **Thorax**, v.63, n.1, p.8-13, Jan 2008.

CASTRO-RODRÍGUEZ, JA. The Asthma Predictive Index: A very useful tool for predicting asthma in young children. **J Allergy Clin Immunol**, v.126, n. 2, p.212-216, Ago 2010.

HENDERSON, J *et al.* Associations of wheezing phenotypes in the first 6 years of life with atopy, lung function and airway responsiveness in mid-childhood. **Thorax**, v.63, n.11, p.974-980, Nov 2008.

LOTVALL, J *et al.* Asthma endotypes: A new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. **J Allergy Clin Immunol**, v.127, n.2, p.355-360, Fev 2011.

CUSTOVIC, A; LAZIC, N; SIMPSON, A. Pediatric asthma and development of atopy. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.13,n.2, p.173-180, Abr 2013.

DELA BIANCA, A *et al.*. Risk Factors for Wheezing Disorders in Infants in the First Year of Life Living in São Paulo, Brazil. **Journal of Tropical Pediatrics**, 2012.

GRAD, R; MORGAN, WJ. Long-term outcomes of early-onset wheeze and asthma. **J Allergy Clin Immunol**, v.130, n.3, p.299-307, Ago 2012.

JUST, J *et al.* Impact of Innate and Environmental Factors on Wheezing Persistence During Childhood. **Journal of Asthma**, v.47, n.4, p.412-416, Mai 2010.

SODERSTROM, L *et al.* An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood. **Allergy**, v.66, n.8, p.1058-1064, Ago 2011.

BOLTE, G *et al.* Early endotoxin exposure and atopy development in infants: results of a birth cohort study. **Clin Exp Allergy**, v. 33, n. 6, p. 770-776, Jun 2003.

CUSTOVIC, A; SIMPSON, A. The Role of Inhalant Allergens in Allergic Airways Disease. **J Investig Allergol Clin Immunol**, v.22, n.6, p.393-401, 2012.

EMIN, O *et al.* Skin Sensitization to Common Allergens in Turkish Wheezy Children less than 3 Years of Age. **Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology**, v.22, n.2-3, p.97-101, Jun-Set 2004.

BRUSSEE, JE *et al.* Allergen exposure in infancy and the development of sensitization, wheeze, and asthma at 4 years. **J Allergy Clin Immunol**, v.115, n.5, p.946-952, Mai 2005.

LODGE, CJ *et al.* House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. **J Allergy Clin Immunol**, v.128, n.4, p.782-788, Out 2011.

WOOD, RA *et al.* Relationships among environmental exposures, cord blood cytokine responses, allergy, and wheeze at 1 year of age in an inner-city birth cohort (Urban Environment and Childhood Asthma study). **J Allergy Clin Immunol**, v.127, n.4, p.913-919, Abr 2011.

OLMEDO, O *et al.* Neighborhood differences in exposure and sensitization to cockroach, mouse, dust mite, cat, and dog allergens in New York City. **J Allergy Clin Immunol**, v.128, n.2, p.284-292, Ago 2011.

ROSÁRIO-FILHO NA *et al.* Pediatric allergy and immunology in Brazil. **Pediatr Allergy Immunol**, v.24, n.4, p.402-409, Mai 2013.

DELACOURT C *et al.* Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. **Allergy**, v.49, n.10, p.843-847, Dec 1994.

SONG CH *et al.* Skin sensitization in asthmatic children less than 36 months of age. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.79, n.3, p.273-276, Sep 1997.

ALMQVIST, C *et al.* Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march'. **Clin Exp Allergy**, v. 37, n. 9, p. 1296-1302, Set 2007.

DUFF AL *et al.* Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. **Pediatrics**, v. 92, n.4, p.535-540, Oct 1993.

CHONG NETO, HJ; ROSÁRIO, NA. Risk factors for wheezing in the first year of life. **J Pediatr**, v.84, n.6, p.495-502, Nov/Dez 2008.

REPONEN, T *et al.* Infant origins of childhood asthma associated with specific molds. **J Allergy Clin Immunol**, v.130, n.3, p.639-644, Set 2012.

KORPPI, M *et al.* Early exposure and sensitization to cat and dog: Different effects on asthma risk after wheezing in infancy. **Pediatr Allergy Immunol**, v.19, n.8, p.696-701, Dez 2008.

STOLTZ, DJ *et al.* Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. **Clinical & Experimental Allergy**, v.43, n.2, p.233-241, Fev 2013.

CARLSEN, KC *et al.* Does Pet Ownership in Infancy Lead to Asthma or Allergy at School Age? Pooled Analysis of Individual Participant Data from 11 European Birth Cohorts. **PLOS ONE**, v.7, n.8, e43214, Ago 2012.

JACKSON, DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.10, n.2, p. 133-138, Abr 2010.

BEIGELMAN, A; BACHARIER, LB. The role of early life viral bronchiolitis in the inception of asthma. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.13, n.3, p.211-216, Abr 2013.

JACKSON, DJ *et al.* Wheezing rhinovirus infections in early life predict asthma development in high-risk children. **Am J Respir Crit Care Med**, v.178, n.7, p.667-672, Out 2008.

CARROLL, KN *et al.* Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. **J Allergy Clin Immunol**, v.129, n.5, p.1236-1242, Mai 2012.

BUSSE, WW; LEMANSKE Jr RF; GERN, JE. The Role of Viral Respiratory Infections in Asthma and Asthma Exacerbations. **Lancet**, v.376, n.9743, p.826-834, Set 2010.

PRESCOTT, SL; NOAKES, PS. Maternal Smoking in Pregnancy: Do the Effects on Innate (Toll-Like Receptor) Function Have Implications for Subsequent Allergic Disease? **Allergy, Asthma, and Clinical Immunology**, v.3, n.1, p.10-18, Mar 2007.

BURGESS, JA *et al.* Factors influencing asthma remission: a longitudinal study from childhood to middle age. **Thorax**, v.66, n. 6, p.508-513, Jun 2011.

DE VERA, MJ; DRAPKIN, S; MOY, JN. Association of recurrent wheezing with sensitivity to cockroach allergen in inner-city children. **Ann Allergy Asthma Immunol**, v.91, n.5, p.455-459, Nov 2003.

OGBUANU, IU *et al.* Effect of breastfeeding duration on lung function at age 10 years: a prospective birth cohort study. **Thorax**, v.64, n.1, p.62-66, Jan 2009.

GUILBERT, TW *et al.* Effect of Breastfeeding on Lung Function in Childhood and Modulation by Maternal Asthma and Atopy. **Am J Respir Crit Care Med**, v.176, n.9, p.843-848, Nov 2007.

SIMPSON, A; CUSTOVIC, A. Prevention of Allergic Sensitization by Environmental Control. **Current Allergy and Asthma Reports**, v.9, n.5, p.363-369, Set 2009.

FITZPATRICK, AM; BAENA-CAGNANI, CE; BACHARIER, LB. Severe Asthma in Childhood: Recent Advances in Phenotyping and Pathogenesis. **Curr Opin Allergy Clin Immunol**, v.12, n.2, p. 193-201, Abr 2012.

PAPADOPOULOS, NG *et al.* International consensus on (ICON) pediatric asthma. **Allergy**, v.67, n.8, p.976-997. Ago 2012.

MUIÑO, A *et al.* Padrões de sibilância respiratória do nascimento até o início da adolescência: coorte de Pelotas (RS) Brasil, 1993-2004. **J Bras Pneumol**, v.34, n.6, p.347-355, Jun 2008.

MORRIS, A. Allsa position statement: Allergen skin-prick testing. **Current Allergy & Clinical Immunology**, v.19, n.1, Mar 2006.

DELA BIANCA, ACC *et al.* Estudo internacional de sibilâncias em lactentes (EISL): validação de questionário escrito para lactentes com até 36 meses de vida da cidade de São Paulo. **Rev. bras. alerg. Immunopatol**, v.30, n.6, p.232-239, Nov/Dez 2007.

KONSTANTINO, GN *et al.* The Longest Wheal Diameter Is the Optimal Measurement for the Evaluation of Skin Prick Tests. **Int Arch Allergy Immunol**, v.151, n.4, p.343-345, Out 2010.

APÊNDICES

Apêndice A: ARTIGO ORIGINAL

SENSIBILIZAÇÃO A ALÉRGENOS INALÁVEIS E ALIMENTARES EM LACTENTES SIBILANTES E SAUDÁVEIS: ESTUDO CASO-CONTROLE.

Sensitization to inhalant and food allergens in wheezing infants and healthy: case-control study.

Roberta Barros¹, Décio Medeiros¹, Emanuel Sarinho¹, Ana Caroline Dela Bianca¹, José Ângelo Rizzo¹, Almerinda Rêgo Silva¹

¹ Universidade Federal de Pernambuco, Recife, Brasil

RESUMO

A prevalência de asma assim como de outras doenças atópicas vem aumentando nas últimas décadas especialmente em crianças jovens. O conhecimento do perfil atópico das crianças com alto risco de desenvolvimento de asma persistente é importante para diagnóstico, prevenção e intervenção precoces.

Objetivo: Comparar a positividade ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata para alérgenos comuns (inaláveis e alimentares), além dos níveis séricos de IgE total e contagem de eosinófilos em sangue periférico em lactentes.

Métodos: Estudo tipo caso-controle com crianças de 6 meses à 2 anos de idade atendidas nos ambulatórios do HC UFPE entre novembro de 2011 e março de 2013. A sensibilização aos

antígenos inaláveis [*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, fungo mix (*Aspergillus fumigatus* e *Alternaria alternata*)], epitélio de cão, gato e barata mix] e alimentares (Alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina, caseína, soja, ovo e amendoim) foi avaliada utilizando o teste de puntura. Para dosagem de IgE total foi utilizada o método de eletroquimioluminescência e para contagem de eosinófilos o método automatizado de diferenciação de leucócitos em esfregaços corados.

Resultado: Foram avaliadas 113 crianças, 65 lactentes sibilantes recorrentes (63% do sexo masculino) com média de idade de $14,8 \pm 5,2$ meses e 48 lactentes saudáveis (44% do sexo masculino) com média de idade de $15,2 \pm 5,1$ meses. Eosinofilia $\geq 4\%$ e IgE total ≥ 100 UI/mL foi mais prevalente no primeiro grupo. Foi observada sensibilização a alérgenos em 17% e 2% dos lactentes sibilantes e não sibilantes, respectivamente.

Conclusão: Observou-se neste estudo maior ocorrência de positividade desse marcador de atopia no grupo dos lactentes sibilantes recorrentes quando comparado ao dos não sibilantes. A identificação deste fator de risco permite a adoção de medidas que reduzam a exposição de crianças susceptíveis a persistência de sibilância.

Palavras chaves: Lactente. Chiado. Imunização.

ABSTRACT

The prevalence of asthma as well as other atopic diseases has increased in recent decades especially in young children. Knowing the profile of atopic children with high risk of developing persistent asthma is important for diagnosis, prevention and early intervention.

Objective: To test positivity cutaneous immediate hypersensitivity to common allergens (inhalant and food), and serum levels of total IgE and eosinophil count in peripheral blood in infants.

Methods: A case-control with children from 6 months to 2 years of age treated in outpatient HC UFPE between November 2011 and March 2013. Sensitization to inhalant antigens [*Dermatofaghoide pteronyssinus*, *Dermatofaghoide farinae*, *Blomia tropicalis*, mix fungus (*Aspergillus fumigatus* and *Alternaria alternata*)], dog, cat and cockroach epithelium] and food (alpha-lactalbumin, beta-lactoglobulin, casein, soy, egg and groundnuts) was evaluated by prick test. For total IgE was used the method of electrochemiluminescence and for eosinophil count automated method for differentiation of leukocytes in esfragaços stained.

Results: A total of 113 children, 65 recurrent wheezing infants with a mean age of $14,8 \pm 5,2$ months and 48 healthy infants with a mean age of $15,2 \pm 5,1$ months. Eosinophilia $\geq 4\%$ and total IgE ≥ 100 IU/mL was more prevalent in the first group. Allergen sensitization was observed in 17% and 2% of wheezing infants and not sibilant, respectively.

Conclusion: Observed in this study a higher incidence of positivity of this marker of atopy in the group of wheezing infants when compared to the non-wheezers. The identification of this risk factor allows the adoption of measures to reduce the exposure of susceptible children.

Keywords: Infants. Wheezing. Immunization.

INTRODUÇÃO

Sibilância como consequência de estreitamento de vias aéreas periféricas é sintoma comum na faixa etária pediátrica e embora a asma seja a principal causa deve ser sempre um diagnóstico de exclusão¹. Muitas crianças apresentam episódios recorrentes de tosse e sibilância em fase precoce da vida, normalmente durante processo infeccioso viral de vias aéreas². A maioria evolui para remissão espontânea do quadro de sibilância. Porém, cerca de 50% dos lactentes e pré-escolares continua sibilando aos 6 anos^{3,4}. Define-se lactentes sibilantes recorrente, aquelas crianças com história de 3 ou mais episódios de sibilância⁵.

No estudo multicêntrico e internacional, EISL (Estudo Internacional de Sibilância em Lactentes), desenvolvido para conhecimento epidemiológico dos lactentes sibilantes, a prevalência brasileira de sibilância no primeiro ano de vida variou de 43% a 61% e a média de recorrência deste sintoma foi de 28%⁶.

A associação entre recorrência dos sintomas e atopia pessoal ou familiar auxilia o diagnóstico precoce de asma⁷, doença inflamatória^{8,9}, que pode levar a remodelação das vias aéreas e diminuição da função pulmonar desde os primeiros meses de vida¹⁰.

Sensibilização precoce a alérgenos, importante marcador de atopia, foi relacionado com desenvolvimento de asma infantil em diversos estudos^{11,12,13}. Trabalhos anteriores, no entanto, em sua maioria, apenas investigaram a prevalência de alergia em crianças maiores de quatro anos. Tendo em vista a importância do diagnóstico precoce de asma no intuito de prevenir as consequências crônicas da sibilância recorrente a partir da instituição de terapêutica adequada e prevenção secundária, este estudo propõe a investigação de sensibilização a antígenos inaláveis e alimentares em lactentes utilizando o teste cutâneo de leitura imediata.

MÉTODOS

Estudo caso-controle com crianças de 6 à 24 meses de idade atendidas nos ambulatórios do Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (HC/UFPE)

entre novembro de 2011 e março de 2013. Os lactentes sibilantes recorrentes, oriundos do ambulatório de Alergia e Imunologia Clínica, foram considerados os casos enquanto os lactentes da mesma faixa etária sem história prévia de sibilância, oriundos dos ambulatórios de Pediatria e Puericultura, os controles.

Participaram do estudo crianças cujos pais ou responsáveis legais aceitaram assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE). Outros problemas respiratórios crônicos, doenças aspirativas, anomalias congênitas, imunodeficiências, prematuridade, contra-indicação ao teste cutâneo e falha técnica na realização do exame ou coleta sanguínea foram considerados critérios de exclusão.

Após consulta de rotina, os responsáveis pelas crianças responderam o protocolo de pesquisa baseado no questionário EISL¹⁴ com parâmetros clínicos e fatores de risco relacionados às doenças alérgicas e no questionário do *Asthma Predictive Index* – API (Índice Preditivo para Asma)⁵ com critérios maiores (antecedente familiar de asma e dermatite atópica) e menores (rinite alérgica, eosinofilia periférica $\geq 4\%$ e sibilância sem infecção de vias aéreas).

A sensibilização a antígenos inaláveis [*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*, fungo mix (*Aspergillus fumigatus* e *Alternaria alternata*), epitélio de cão, gato e barata mix] e alimentares (Alfa-lactoalbumina, beta-lactoglobulina, caseína, soja, ovo e amendoim) foi avaliada por meio do teste de punção utilizando-se extratos padronizados FDA *Allergenic*®. Em seguida, as crianças foram submetidas à coleta sanguínea para contagem de eosinófilos pelo método automatizado de diferenciação de leucócitos no hemograma e dosagem de IgE sérica total pela técnica de eletroquimioluminescência.

Modelo de regressão logística foi aplicado às variáveis independentes que apresentaram $p < 0,10$ na análise univariada. A força da associação entre o quadro de sibilância e os diversos desfechos foi avaliada pelo cálculo do *Odds Ratio*. Para as variáveis qualitativas utilizou-se o teste Qui-Quadrado de Pearson. O teste exato de Fisher foi utilizado nas situações onde os valores esperados foram inferiores a 5. Para a variável quantitativa idade foi aplicado o teste t-Student para a comparação das médias entre os dois grupos.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) sob o registro CAAE – 0338.0.172.000-10 (Anexo 1).

RESULTADOS

Foram analisados os dados de 113 pacientes, 65 sibilantes com média de idade de 14,8 $\pm$ 5,2 meses e 48 controles com média de idade de 15,2 $\pm$ 5,1 meses. O sexo masculino foi mais prevalente no primeiro grupo com diferença significativa ($p = 0,041$) entre os grupos caso e controle. Dois indivíduos do grupo controle foram excluídos por dificuldade de acesso venoso. Entre os lactentes sibilantes, a idade de início dos sintomas variou de menos de um mês de vida a 18 meses com média de 8 $\pm$ 5,6 meses (Tabela 1).

Sensibilização a aeroalérgenos e alimentos foi encontrada em 11% (7/65) e 6% (4/65) dos lactentes sibilantes respectivamente. Não houve sensibilização combinada a aeroalérgenos e alimentos no mesmo paciente. Apenas um lactente não sibilante (2,1%) apresentou sensibilização a aeroalérgeno (Fungo mix) e nenhum a alimento (Tabela 2). Na análise multivariável, sensibilização a antígenos foi fator de risco para sibilância (OR=12,45; IC 95%: 1,28-19,11) (Tabela 5).

Cerca de 48% (30/63) dos lactentes sibilantes recorrentes e 30% (14/47) dos não sibilantes apresentaram IgE sérica total igual ou superior a 100 UI/mL (variação de 3 a 3859 UI/mL) ($p = 0,059$). Eosinofilia no sangue periférico igual ou maior a 4% dos leucócitos foi observado em 46,2% (30/65) dos sibilantes recorrentes e em 18,8% (9/48) dos lactentes sem história prévia de sibilância ($p = 0,002$) com percentagem média de 3,65% $\pm$ 1,48% (variação de 0,4% a 18,2%).

O API foi positivo em 81,5% (53/65) dos lactentes sibilantes recorrentes e 44,8% (21/48) dos não sibilantes (Tabela 3). Quando aplicado o modelo de regressão logística, esse desfecho foi fortemente associado à sibilância (OR=5,57; IC 95%: 2,23-7,96) (Tabela 5). Antecedente familiar de asma, um dos critérios maiores do índice, foi o mais frequente.

Dentre os fatores de risco investigados, a presença de animais de estimação no domicílio e exposição à fumaça da poluição ambiental estiveram isoladamente associados

com a ocorrência de sibilância (Tabela 4). Quando analisada conjuntamente a exposição à fumaça permaneceu como fator de risco importante para sibilância (OR=2,63; IC 95%: 1,09-6,30) (Tabela 5).

Tabela 1: Características pessoais dos lactentes atendidos nos ambulatórios do HC/UFPE.

	Lactentes Sibilantes (n=65) N (%)	Lactentes Não Sibilantes (n=48) N (%)	p
Sexo Masculino	41 (63)	21 (44)	0,041
Idade em meses – Média (DP*)	14,8 (5,2)	15,2 (5,1)	0,701
Idade de início dos sintomas em meses – Média (DP*)	8 (5,6)	NA**	-

*DP: Desvio Padrão; **NA: Não se aplica

Tabela 2: Sensibilização a alérgenos inaláveis e alimentares em lactentes acompanhados nos ambulatórios do HC/UFPE.

	Lactentes Sibilantes N (%)	Lactentes Não Sibilantes N (%)
Sens. a alérgenos inaláveis		
DP	2/7 (28,6)	0
DF	1/7 (14,3)	0
BT	4/7 (57,1)	0
Fungo mix	0	1/1 (100)
Sens. a alérgenos alimentares		
Leite de vaca	1/4 (25)	0
Ovo	2/4 (50)	0
Amendoim	1/4 (25)	0

DP: *Dermatophagoides pteronyssinus*; DF: *Dermatophagoides farinae*; BT: *Blomia tropicalis*; Fungo mix (AA: *Alternaria alternata* e AF: *Aspergillus fumigatus*)

Tabela 3: *Asthma Predictive Index* – API (Índice Preditivo para Asma) em lactentes acompanhados nos ambulatórios do HC/UFPE.

	Lactentes Sibilantes N (%)	Lactentes Não Sibilantes N (%)	Total N (%)	p
API positivo	53 (81,5)	21 (44,8)	74 (65,5)	< 0,001
Critérios maiores				
Antecedente familiar de asma	43 (66,2)	18 (37,5)	61 (53,9)	0,003
Dermatite atópica	6 (9,2)	5 (10,4)	11 (9,7)	> 1,0
Critérios menores				
Rinite alérgica	23 (35,4)	6 (12,5)	29 (25,7)	0,006
Eosinofilia $\geq 4\%$	30 (46,2)	9 (18,8)	39 (34,5)	0,002
Sibilância sem IVAS*	35 (54)	NA**	-	-

*IVAS: Infecção de vias aéreas superiores; ** NA: Não se aplica

Tabela 4: Fatores de risco associados à sibilância recorrente em lactentes acompanhados nos ambulatórios do HC/UFPE.

	Lactentes Sibilantes N (%)	Lactentes Não Sibilantes N (%)	p
Frequência à creche	8 (12,3)	7 (14,6)	0,725
Acumuladores de poeira	53 (81,5)	41 (85,4)	0,586
Mofo no domicílio	27 (41,5)	21 (43,8)	0,814
Barata no domicílio	46 (70,8)	36 (75,0)	0,618
Animais de estimação	18 (27,7)	22 (45,8)	0,046
Tabagismo na gestação	6 (9,2)	5 (10,4)	> 0,999
Tabagismo passivo	17 (26,2)	19 (39,6)	0,130
Exposição à fumaça	39 (60,0)	17 (35,4)	0,010
Parto cesáreo	36 (55,4)	20 (41,7)	0,149
AME* ≥ 6 meses	19 (29,2)	20 (41,7)	0,169
IVAS** de repetição	48 (73,8)	31 (64,6)	0,289

*AME: Aleitamento materno exclusivo; **IVAS: Infecção de vias aéreas superiores.

Tabela 5: Análise multivariada dos fatores associados a sibilância em lactentes acompanhados nos ambulatórios do HC/UFPE.

Variáveis	OR	I.C. 95%	p
Sensibilização a alérgenos	12,45	1,28 – 19,11	0,029
API positivo	5,57	2,23 – 7,96	<0,001
Exposição à fumaça	2,63	1,09 – 6,30	0,030

OR: odds ratio

DISCUSSÃO

Assim como no atual estudo, vários autores observaram maior prevalência de sibilância entre crianças do gênero masculino, fator de risco intrínseco ao indivíduo^{4,15,16}. A média de idade de início dos sintomas do EISL no Brasil foi de 5 meses de vida⁶. No nosso estudo, a média de idade foi ligeiramente mais tardia ($8 \pm 5,6$ meses).

Estudos longitudinais estabeleceram a sensibilização alérgica no início da vida como um dos principais fatores de risco para a persistência de sibilância^{17,18,19} sendo a sensibilização a alérgenos inaláveis domiciliares a mais importante^{20,21}. Além disso, a gravidade da asma também encontra-se aumentada em pacientes atópicos expostos a altos níveis de alérgenos²⁵.

Soderstrom *et al.* observaram em estudo longitudinal com 268 crianças que baixos níveis séricos de IgE específica a qualquer um dos alérgenos analisados aos 6 e 12 meses aumentou o risco de sensibilização aos 5 anos de idade (OR = 3,08 e OR = 5,20, respectivamente)²². Este achado sugere que a sensibilização aumenta com a idade e consequentemente o risco de asma.

Recentemente, Fitzpatrick *et al.* publicaram a importância da atopia na definição da asma pediátrica²³ a qual pode ser confirmada pela detecção de IgE específica a alérgenos. A dosagem sérica de IgE específica ainda não é um exame disponibilizado na maioria dos serviços de atendimento médico em nosso meio²⁴. Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata têm sido a ferramenta mais empregada para demonstrar *in vivo* a presença de IgE

específica. O teste cutâneo é seguro, reprodutível e relativamente simples de executar, mesmo em crianças pequenas^{25,26}.

Em estudo de coorte realizou-se teste cutâneo aos 6, 12 e 24 meses e observou-se que entre os sibilantes de 1 ano de idade, aqueles sensibilizados para ácaro da poeira doméstica apresentavam 75% de probabilidade de persistir sibilando aos 12 anos²⁷.

Na Alemanha, estudo multicêntrico com 1290 crianças com história familiar de atopia investigou a relação entre a presença de IgE específica a alérgenos alimentares e inaláveis aos 12 meses e o desenvolvimento de doença atópica aos 6 anos de idade e observou que crianças com sensibilização precoce a aeroalérgenos apresentavam maior risco de doença alérgica subsequente²⁸.

Embora em lactentes, devido à reduzida resposta inflamatória ou a não exposição alérgênica adequada, possa haver maior proporção de resultados falso-negativos, a procura por IgE específica contra alérgenos alimentares e/ou inaláveis pode ser realizada nesta faixa etária^{29,30}. Corroborando com os estudos citados anteriormente, no presente estudo, com crianças de 6 a 24 meses de idade, a sensibilização a alérgenos inaláveis e alimentares foi significativamente maior no grupo dos sibilantes ($p = 0,011$). A sensibilização a antígenos aumentou em aproximadamente 12,4 vezes a chance de ser sibilante recorrente, demonstrando a importância da realização deste exame na avaliação inicial da criança com sibilância recorrente³¹.

Estudo realizado em diferentes localidades do Brasil verificou que a sensibilização a alimentos predominou nos primeiros anos de vida, e a inalantes, em faixas etárias mais tardias²⁴. Esse dado também foi observado em outros países^{22,32}. Ligeiro aumento no risco de sibilância aos 2 anos ($OR = 2,65$) foi encontrado em crianças com baixos níveis de IgE específica a leite e ovo aos 12 meses²². Assim como em outros estudos brasileiros^{33,34}, neste, prevaleceu sensibilização aos ácaros da poeira doméstica sendo a *Blomia tropicalis* o principal alérgeno. As altas taxas de sensibilização aos ácaros no Brasil podem estar associadas ao alto grau de exposição a esses alérgenos no domicílio³⁵. A incidência de sensibilização específica ao ácaro da poeira doméstica tende a crescer progressivamente com a idade enquanto a sensibilização a alimentos decresce²⁰. Porém, o desenho deste estudo não permitiu tal avaliação.

Outros marcadores de atopia bastante documentados em diversos países, a IgE sérica total e eosinofilia em sangue periférico^{11,36,37} tem sido associado com persistência do quadro de sibilância. Assim como Nasпитz *et al.*, observamos neste estudo, uma ampla variação nos níveis de IgE total tendo sido significativamente mais elevada no grupo caso ($p = 0,059$). A dosagem de eosinófilos sanguíneos periféricos também foi mais elevada no grupo das crianças sibilantes ($p = 0,002$). Falha de interpretação, entretanto pode ter ocorrido neste trabalho uma vez que não foi realizada parasitológico de fezes e a dosagem de IgE específica anti-*áscaris*, exames necessários para afastar infestação, presente ou passada, do *Áscaris lumbricoides* que poderia alterar a contagem de eosinófilos em sangue periférico e nível de IgE sérica total³⁸.

No nosso estudo, lactentes com API positivo apresentaram 5,6 vezes mais chance de ter sibilância, desfecho esperado uma vez que este sistema de pontuação foi desenvolvido para identificar dentre os lactentes sibilantes recorrentes aqueles com maior risco de persistir sibilando em idade escolar. Observamos, entretanto que dois lactentes sibilantes recorrentes embora com teste cutâneo positivo apresentaram API negativo, demonstrando limitação deste índice.

Dentre os fatores de risco evitáveis, a exposição à fumaça da poluição ambiental foi a mais significativamente associada com ocorrência de sibilância. Crianças expostas à fumaça apresentaram 2,6 vezes mais chance de ser sibilante recorrente do que as crianças que não tiveram contato com fumaça. Poluição do ar ambiente seja por combustível de biomassa (madeira, carvão, esterco animal...) ou do tráfego de veículos, aumenta o risco e gravidade da asma⁷.

A associação de infecção respiratória viral e atopia, embora ainda controversa, também tem sido considerada fator de risco para persistência da sibilância e asma subsequente^{2,39}. Em nosso estudo a prevalência de infecção viral foi elevada nos dois grupos, porém sem diferença significativa entre eles.

A maior positividade a alérgenos inaláveis e alimentares em lactentes sibilantes recorrentes quando comparados aos lactentes sem história prévia de sibilância, observada neste estudo, sugere que a sensibilização precoce pode ter um papel importante na recorrência da sibilância. Os achados deste estudo reforçam a importância da realização do teste cutâneo de leitura imediata na avaliação do lactente sibilante em associação ao API.

A identificação de sensibilização à alérgenos permite que o diagnóstico de asma em crianças pequenas possa ser norteado por parâmetros mais objetivos fornecendo subsídio a mais para a adoção de medidas terapêuticas medicamentosas, além de direcionar as medidas de controle ambiental, reduzindo a exposição de crianças susceptíveis a persistência de sibilância.

Estudos extrapolados de outros países nem sempre refletem a realidade local. As diversidades sócio-culturais-econômicas-ambientais inerentes à população brasileira resulta em características clínicas peculiares. Nesse contexto, sugerimos a realização de novos estudos a fim de conhecer o perfil atópico e avaliar a utilização rotineira dos testes cutâneos em lactentes sibilantes precoces.

REFERÊNCIAS

1. Krawiec ME, Westcott JY, Chu HW, Balzar S, Trudeau JB, Schwartz LB *et al.* Persistent Wheezing in Very Young Children Is Associated with Lower Respiratory Inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(6):1338-1343.
2. Jackson DJ. The role of rhinovirus infections in the development of early childhood asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2010; 10(2):133-138.
3. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ *et al.* Asthma and wheezing in the first six years of life. *N Engl J Med* 1995; 332(3):133-138.
4. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111(4):661-675.
5. Castro-Rodríguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A Clinical Index to Define Risk of Asthma in Young Children with Recurrent Wheezing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4):1403-1406.
6. Chong Neto HJ, Medeiros D, Rocha LA. Abordagem do paciente em Alergia e Imunologia. Ed. Medbook. Capítulo 33, seção IV, p.437-447: Abordagem e investigação do Lactente Sibilante, 2012.

7. Global Strategy for the diagnosis and management of asthma in children 5 years and younger. Global Initiative for Asthma Report. Update 2009. Available at: www.ginasthma.com. Accessed 2009.
8. Martinez FD. Development of Wheezing Disorders and Asthma in Preschool Children. *Pediatrics* 2002; 109(2):361-368.
9. Pedersen SE, Hurd SS, Lemanske Jr RF, Becker A, Zar HJ, Sly PD *et al*. Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46(1):1-17.
10. Malmstrom K, Pelkonen AS, Malmberg LP, Sarna S, Lindahl H, Kajosaari M *et al*. Lung function, airway remodelling and inflammation in symptomatic infants: outcome at 3 years. *Thorax* 2011; 66(2):157-162.
11. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS, Bacharier LB, Boehmer SJ, Krawiec M *et al*. Atopic characteristics of children with recurrent wheezing at high risk for the development of childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114(6):1282-1287.
12. Carvajal Uruena I, Díaz Vázquez C, Garcinuno AC, Garcia Merino A, Morell Bernabe JJ, Pascual Perez JM *et al*. Perfil de sensibilización alérgica en niños de 0 a 5 años con sibilancias o dermatitis atópica. *An Pediatr (Barc)* 2010; 72(1):30-41.
13. Stoltz DJ, Jackson DJ, Evans MD, Gangnon RE, Tisler CJ, Gern JE *et al*. Specific patterns of allergic sensitization in early childhood and asthma & rhinitis risk. *Clinical & Experimental Allergy* 2013; 43(2):233-241.
14. Dela Bianca ACC, Wandalsen GF, Miyagi K, Camargo L, Cezarin D, Solé D *et al*. Prevalência de sibilância em lactentes: proposta de protocolo internacional de estudo. *Rev. bras. alerg. imunopatol* 2007; 30(3):94-100.
15. Chong Neto HJ, Rosário NR. Risk factors for wheezing in the first year of life. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(6):495-502.
16. Dela Bianca ACC, Wandalsen GF, Solé D. Lactente sibilante: prevalência e fatores de risco. *Rev. bras. alerg. imunopatol* 2010; 33(2):43-50.
17. Halmerbauer G, Gartner C, Schierl M, Arshad H, Dean T, Koller DY *et al*. Study on the Prevention of Allergy in Children in Europe (SPACE): Allergic sensitization in children at 1 year of age in a controlled trial of allergen avoidance from birth. *Pediatr Allergy Immunol* 2002; 13(Suppl. 15): 47-54.

18. Rhodes HL, Thomas P, Sporik R, Holgate ST, Cogswell JJ. A birth cohort study of subjects at risk for atopy. Twenty-two-year follow-up of wheeze and atopic status. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(2):176-180.
19. Torrent M, Sunyer J, Garcia R, Harris J, Iturriaga MV, Puig C, *et al.* Early-life allergen exposure and atopy, asthma, and wheeze up to 6 years of age. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(5):446-453.
20. Emin O, Nermin G, Ulker O, Gokçay G. Skin Sensitization to Common Allergens in Turkish Wheezy Children less than 3 Years of Age. *Asian Pacific Journal of Allergy and Immunology* 2004; 22(2-3):97-101.
21. Custovic A, Simpson A. The Role of Inhalant Allergens in Allergic Airways Disease. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2012; 22(6): 393-401.
22. Soderstrom L, Lilja G, Borres MP, Nilsson C. An explorative study of low levels of allergen-specific IgE and clinical allergy symptoms during early childhood. *Allergy* 2011; 66(8):1058-1064.
23. Fitzpatrick AM, Teague WG, Meyers DA, Peters ST, Li X, Li H *et al.* Heterogeneity of Severe Asthma in Childhood: Confirmation by Cluster Analysis of Children in the NIH/NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP). *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127(2): 382-389.
24. Naspitz CK, Solé D, Jacob CA, Sarinho E, Soares FJP, Dantas V *et al.* Sensibilização a alérgenos inalantes e alimentares em crianças brasileiras atópicas, pela determinação in vitro de IgE total e específica - Projeto Alergia (PROAL). *J Pediatr (Rio J)* 2004; 80(3):203-210.
25. Kurukulaaratchy RJ, Matthews S, Holgate ST, Arshad SH. Predicting persistent disease among children who wheeze during early life. *Eur Respir J* 2003; 22(5):767-771.
26. Norrman G, Falth-Magnusson K. Adverse reactions to skin prick testing in children – Prevalence and possible risk factors. *Pediatr Allergy Immunol* 2009; 20(3):273-278.
27. Lodge CJ, Lowe AJ, Gurrin LC, Hill DJ, Hosking CS, Khalafzai RU *et al.* House dust mite sensitization in toddlers predicts current wheeze at age 12 years. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(4):782-788.
28. Brockow I, Zutavern A, Hoffmann U, Grubl A, von Berg A, Koletzko S, *et al.* Early allergic sensitizations and their relevance to atopic diseases in children aged 6 years: results of the GINI study. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2009; 19(3):180-187.

29. Skassa-Brociek W, Manderscheid JC, Michel FB, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80(5):711-716.
30. Host A, Andrae S, Charkin S, Diaz-Vázquez C, Dreborg S, Eigenmann PA *et al.* Allergy testing in children: why, who, when and how? *Allergy* 2003; 58(7):559-569.
31. Bacharier LB. Evaluation of the child with recurrent wheezing. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 128(3): 690e0-690e5.
32. Almqvist C, Li Q, Britton WJ, Kemp AS, Xuan W, Tovey ER. *et al.* Early predictors for developing allergic disease and asthma: examining separate steps in the 'allergic march'. *Clin Exp Allergy* 2007; 37(9): 1296-1302.
33. Sarinho E, Rizzo MC, Just E, Fernandez-Caldas E, Solé D. Sensibilização aos ácaros domésticos em crianças atópicas e não-atópicas de Recife, PE, Brasil. *Rev. bras. alerg. imunopatol.* 2000; 33(3):105-110.
34. Stirbulov R, Bernd LAG, Solé D. IV Diretrizes Brasileiras para o Manejo da Asma. *Rev. bras. alerg. Imunopatol* 2006; 29(5):222-245.
35. Rosário-Filho NA *et al.* Pediatric allergy and immunology in Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24(4):402-409.
36. Bacharier LB, Boner A, Carlsen KH, Eigenmann PA, Frischer T, Gotz M *et al.* Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008; 63(1): 5-34.
37. Just J, Belfar S, Wanin S, Pribil C, Grimfeld A, Duru G. Impact of Innate and Environmental Factors on Wheezing Persistence During Childhood. *Journal of Asthma* 2010; 47(4):412-416.
38. Dowbrowicz D, Capron M. Eosinophils, allergy and parasites. *Curr Opin Immunol* 2001; 13(6):716-720.
39. Carroll KN, Gebretsadik T, Minton P, Woodward K, Liu Z, Miller EK *et al.* Influence of maternal asthma on the cause and severity of infant acute respiratory tract infections. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129(5):1236-1242.

Apêndice B: Questionário de Anamnese

PROTOCOLO No ____

SENSIBILIZAÇÃO EM LACTENTES

Data da consulta:

/ /

Prontuário:

Nome:	
DN:	Idade:
Mãe:	Sexo:
End.:	
Fone:	

() Lactente Não Sibilante (LnS)

() Lactente Sibilante (LS): 3 ou + episódios de sibilância/ sibilância > 1 mês

IDADE DE INÍCIO DOS SINTOMAS: ____ meses

FATORES DE RISCO

Creche ()	AME (meses)	Parto cesáreo ()
Poeira ()	Tabagismo na gravi ()	Uso ATB ()
Barata ()	Tabagismo passivo ()	Uso paracetamol gravidez ()
Fungos ()	Fumaça ()	Uso paracetamol 1º ano ()
Animais ()	Qual (is):	IVAS de repetição ()

CRITÉRIOS DIAGNÓSTICOS (API original)

MAIORES	MENORES
Antecedente Familiar ()	Rinite Alérgica ()
Dermatite Atópica ()	Eosinofilia > 4% ()
	Sibilância s/ IVAS ()

TESTE CUTÂNEO**AEROALÉRGENOS****ALIMENTOS**

Controle positivo		Fungo mix		Beta-lactoglobulina		Clara de ovo	
Controle negativo		Barata		Caseína		Gema de ovo	
<i>D. pteronyssinus</i>		Gato		Alfa-lactoalbumina		Amendoim	
<i>D. farinae</i>		Cão		Soja			
<i>Blomia tropicalis</i>							

EXAMES**HMG/ Eosinófilos:****IgE total:****PF:**

Apêndice C: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Sensibilização à alérgenos e nível de IgE sérica total em lactentes.

Prezada(o) Mãe, Pai ou Responsável:

Estamos convidando-a(o) e a sua criança a participarem deste estudo sobre sensibilização a alérgenos em lactentes.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco.

Apesar de ser uma pesquisa, os procedimentos já são realizados de rotina para todas as crianças atendidas no ambulatório de lactente sibilante do Hospital das Clínicas. Assim, serão realizados alguns exames para complementar a avaliação da doença da criança e possibilitar um melhor acompanhamento no nosso ambulatório. Será necessário colher no laboratório do nosso hospital uma colher das de café de sangue (aproximadamente 4ml) para realizar o hemograma e o exame chamado de IgE sérica total (importante no diagnóstico de alergia) e também será realizado um teste chamado de “teste alérgico” onde colocamos uma gota (em um dos braços da criança) do que poderá ser um dos causadores de alergia na sua criança e será procedida uma pequena punção com um lanceta estéril (algo semelhante a uma picada de muriqua) para verificarmos se a sua criança tem ou não alergia ao que está sendo pesquisado. Esses exames, apesar de causar algum desconforto, não causam prejuízo à saúde da criança.

A pesquisa tem a garantia do sigilo absoluto (ninguém, além dos pesquisadores, saberá das informações) e confidencialidade das informações aqui prestadas.

Os benefícios deste estudo estão em obter informação científica valiosa sobre a população estudada e a possível associação de sensibilização aos alérgenos e níveis de IgE total com sibilância, sendo posteriormente utilizada como subsídio para o melhoramento da assistência atualmente prestada à saúde dos pacientes portadores de sibilância persistente. Além disso, verificaremos se a sua criança já está sensibilizada a algum alérgeno testado (“se já tem alergia”).

Você tem o direito em ser mantido atualizada(o) sobre os resultados que sejam do conhecimento do pesquisador. Não há despesa pessoal para o participante em qualquer fase do estudo, como também não há compensação financeira relacionada à sua participação. O pesquisador se compromete a utilizar os dados de maneira confidencial e somente para esta pesquisa.

A participação da sua criança neste estudo é absolutamente voluntária. Não haverá prejuízo no atendimento da sua criança em caso de recusa em participar do estudo.

Caso aceite o convite para participar deste estudo, por favor, complete os dados seguintes:

Eu, _____
declaro que fui informada(o) em detalhes sobre o conteúdo e os passos deste estudo (Sensibilização à alérgenos e nível de IgE sérica total em lactentes), que não fui pressionada(o) e nem obrigada(o) a aceitá-lo, e entendi claramente o que está escrito nas páginas e portanto autorizo que meu(minha) filho(a):

_____ participe deste estudo. Eu discuti com a Dra. Roberta Barros sobre a decisão de minha criança participar deste estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que a participação do meu filho é isenta de despesas e que tenho a garantia de acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente para que o meu(minha) filho(a) participe deste estudo e poderei retirar meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades, prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possamos ter adquirido.

Recife, ____ / ____ / ____

Assinatura: _____

Médico: _____

Testemunha: _____

Testemunha: _____

ANEXO

Anexo 1: Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa em Seres Humanos



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
Comitê de Ética em Pesquisa

Av. da Engenharia, s/n – 1º andar – Sala 4 – Cidade Universitária
50.740-600 Recife – PE, Tel/fax: 81.2126.8588 – cepccs@ufpe.br

Ofício nº. 097/2013 - CEP/CCS/UFPE

Recife, 09 de maio de 2013.

Ao

Prof. Décio Medeiros

Hospital das Clínicas – CCS/UFPE

Registro do SISNEP FR – 365442

CAAE – 0338.0.172.000-10

Registro CEP/CCS/UFPE Nº 338/10

Título: Sensibilização precoce e nível de IgE sérica em lactentes sibilantes.

Pesquisador Responsável: Decio Medeiros

Senhor (a) Pesquisador (a):

O Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CEP/CCS/UFPE) recebeu em 07/05/2013 o relatório final do protocolo em epígrafe e considera que o mesmo foi devidamente aprovado por este Comitê.

Atenciosamente

Profª. Vânia Pinheiro Ramos

Vice-Coordenadora do CEP/ CCS / UFPE