



**UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Autora: ADRIANA ARAGÃO CRAVEIRO LEITE

**A EXPOSIÇÃO PASSIVA AO FUMO COMO FATOR DE
RISCO PARA O AGRAVAMENTO DE DERMATITE
ATÓPICA EM CRIANÇAS DE 2 A 12 ANOS DE IDADE
NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA**

Brasília
2006

ADRIANA ARAGÃO CRAVEIRO LEITE

A EXPOSIÇÃO PASSIVA AO FUMO COMO FATOR DE RISCO PARA O AGRAVAMENTO DE DERMATITE ATÓPICA EM CRIANÇAS DE 2 A 12 ANOS DE IDADE NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA

Dissertação apresentada ao curso de pós-graduação da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília como requisito parcial para a obtenção de grau de Mestre em Ciências da Saúde, área de concentração dermatologia pediátrica.

Orientadora: Prof. Dra. Izelda Maria Carvalho Costa

Brasília
2006

Dedico aos meus queridos pais, que são um porto seguro, pelo exemplo e amor incondicional.

Dedico ao meu marido, Rubens Marcelo, meu maior incentivador, pelo seu apoio e entusiasmo incansáveis para a realização deste trabalho: sempre presente e ajudando integralmente neste momento tão importante da minha vida.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A Deus, por me ajudar em mais uma etapa da minha vida, por me fazer acreditar e ir em frente nos momentos mais difíceis para a conclusão deste estudo.

À minha orientadora, Professora Izelda, pela oportunidade de concretizar um sonho, pela sua amizade e profissionalismo sempre presentes.

A Luzia, que, em vida, sempre me apoiou e incentivou.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, pela confiança e colaboração.

Às dedicadas Gabriela de Paula e Lívia Rezende, pelo profissionalismo, carinho e incansável ajuda na realização deste trabalho.

Ao Laboratório Medlabor, especialmente ao Dr. Teodoro Ostrowski e a Bárbara Hocht, pela valiosa colaboração e presteza na realização dos exames laboratoriais dos pacientes.

Ao Dr. André Peres e a sua equipe, do Laboratório Exame, pelo apoio na realização da análise laboratorial da cotinina urinária.

Aos meus queridos irmãos, Fátima Laura e família e Leonardo, pelo amor e carinho.

Ao Prof. Paulo Tubino, Chefe da Clínica de Cirurgia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília, e a sua equipe de enfermagem, especialmente às enfermeiras Simone Costa e Catarina Vasconcelos e à auxiliar de enfermagem Maria Penha Xavier, pelo profissionalismo, presteza e dedicação na coleta sanguínea dos pacientes.

Aos médicos e colegas da Unidade de Alergia e Imunopatologia do Hospital Universitário de Brasília e do Hospital de Base do Distrito Federal e da Unidade de Pediatria do Hospital de Base do Distrito Federal, pela colaboração para a realização deste trabalho.

Aos professores Benigna Villas Boas, Pedro Tauil, Marilúcia Picanço, Pedro Sadi e Maria do Socorro Evangelista, pela dedicação e exemplo profissional.

À equipe de enfermagem do Setor de Dermatologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília, pela disponibilidade em ajudar com os pacientes.

A Mariana Costa, pela ajuda na elaboração do questionário e análise estatística dos dados.

Aos sempre amigos Simone e Amado Júnior, pelo incentivo e apoio nas horas necessárias.

Ao Guilherme Martins, meu primeiro paciente com dermatite atópica, pela confiança.

Às amigas Isabel Cristina e Isa, pela amizade e carinho.

Aos amigos Ivânia e Murilo, Auxiliadora e Adalberto, pelas horas de descontração e pelo privilégio da convivência.

A Grazielle Silva e Edigrês de Souza, da Secretaria de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, sempre gentis, profissionais e prontas para ajudar em todos os momentos solicitados.

E a todas as pessoas do meu convívio, que, de alguma forma, contribuíram para a realização deste trabalho.

“O primeiro objetivo da educação é criar pessoas capazes de criar algo novo, ao invés de repetir o que as gerações anteriores fizeram. Pessoas inventivas, criadoras e descobridoras. O segundo objetivo da educação é formar mentes capazes de verificar, de criticar, ao invés de aceitar tudo o que lhes é oferecido”.

Piaget

SUMÁRIO

Página

Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xiii
Lista de Gráficos	xiv
Lista de Siglas e Abreviaturas	xv
Resumo	xvii
Abstract	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Dermatite atópica	1
1.1.1 Definição	1
1.1.2 Histórico	2
1.1.3 Epidemiologia	3
1.1.4 Prognóstico	5
1.1.5 Quadro clínico	6
1.1.6 Diagnóstico	8
1.1.7 Classificação da gravidade da dermatite atópica	10
1.1.8 Genética	11
1.1.9 Imunopatologia	12
1.1.10 Dermatite atópica extrínseca e intrínseca	13
1.1.11 Fatores desencadeantes	15
1.1.12 Tratamento da dermatite atópica	43
2 OBJETIVOS	45
2.1 Objetivo principal	45

2.2	Objetivos secundários	45
3	PACIENTES E MÉTODOS	46
3.1	População estudada	46
3.2	Estratégia do estudo	46
3.3	Equipe envolvida no trabalho	47
3.3.1	Supervisores	47
3.3.2	Entrevistadores: seleção e treinamento	47
3.4	Identificação e seleção dos pacientes para a amostra	48
3.5	Aplicação do questionário	49
3.6	Definição do Diagnóstico de Dermatite Atópica no grupo estudado ...	50
3.7	Exames laboratoriais	50
3.7.1	Urina	50
3.7.2	Exames de Coleta Sanguínea e Exame Parasitológico de Fezes	53
3.8	Ética	56
3.9	Análise estatística	56
4	RESULTADOS	57
4.1	Diagnóstico e classificação da gravidade	57
4.2	Distribuição dos pacientes em grupos	59
4.3	Exposição passiva ao fumo	59
4.3.1	Questionário	59
4.3.2	Cotina/creatinina urinária	60
4.4	Origem do fumo ambiental	63
4.5	Avaliação do fumo passivo em relação à gravidade da DA	64
4.6	Avaliação do nível de IgE sérica total	65

4.7	Avaliação da associação entre fumo passivo e nível de IgE sérica total	66
4.8	Avaliação da associação entre fumo passivo e sensibilização a aeroalérgenos	67
4.9	Avaliação da associação entre fumo passivo e sensibilização a alérgenos alimentares	69
5	DISCUSSÃO	72
6	CONCLUSÕES	98
	RECOMENDAÇÕES	99
	REFERÊNCIAS	100
	ANEXOS	116

LISTA DE FIGURAS

<u>Figura</u>	<u>Página</u>
Figura 1 – Paciente com DA em fossa poplítea	57
Figura 2 – Paciente com DA em pernas	57
Figura 3 – Paciente com DA em membros	58
Figura 4 – Paciente com DA em face	58
Figura 5 – Distribuição dos pacientes quanto à gravidade da dermatite atópica (em %).	58
Figura 6 – Distribuição dos pacientes quanto à exposição passiva ao fumo (em %)	59
Figura 7 – Distribuição dos pacientes quanto à intensidade da exposição ao fumo ambiental	60
Figura 8 – Origem do fumo passivo domiciliar	64
Figura 9 – Valores de IgE total nos pacientes com DA (n=78)	66
Figura 10 – Distribuição da sensibilização a aeroalérgenos (n=78)	68
Figura 11 – Distribuição da sensibilização a alimentos (n=78)	70

LISTA DE TABELAS

<u>Tabela</u>	<u>Página</u>
Tabela 1 – Critérios para diagnóstico de dermatite atópica	9
Tabela 2 – Critérios de gravidade da dermatite atópica	11
Tabela 3 – Agentes tóxicos na corrente secundária e na corrente principal da fumaça do cigarro	28
Tabela 4 – Presença de fumo passivo de acordo com questionário e com níveis de cotinina/creatinina urinária	63
Tabela 5 – Correlação entre fumo passivo por questionário e gravidade da DA	65
Tabela 6 – Correlação entre fumo passivo por cotinina/creatinina urinária e gravidade da DA	65
Tabela 7 – Avaliação da sensibilização a aeroalérgenos nos pacientes estudados por meio de questionário (n=78)	68
Tabela 8 – Avaliação da sensibilização a aeroalérgenos nos pacientes estudados por meio de cotinina/creatinina urinária (n=78)	69
Tabela 9 – Avaliação da sensibilização a alérgenos alimentares nos pacientes estudados por meio de questionário (n=78)	70
Tabela 10 – Avaliação da sensibilização a alérgenos alimentares nos pacientes estudados por meio de cotinina/creatinina urinária (n=78)	71

LISTA DE GRÁFICOS

<u>Gráfico</u>		<u>Página</u>
GRÁFICO 1 –	Distribuição dos níveis de cotinina/creatinina urinária nos pacientes estudados (n=78)	61
GRÁFICO 2 –	Distribuição dos pacientes quanto à positividade dos níveis de cotinina/creatinina urinária	62
GRÁFICO 3 –	Relação entre a presença de fumo passivo e nível de IgE sérica em grupos de fumantes passivos x não-fumantes passivos (n=78)	67

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

Anti H1 -	Anti-histamínico da classe 1
Anti H2 -	Anti-histamínico da classe 2
B. tropicalis -	<i>Blomia tropicalis</i>
CCR3 -	Receptor de quimiocinas C Número 3 (<i>c chemokine receptor 3</i>)
DA -	Dermatite Atópica
DF -	Distrito Federal
D. farinae -	<i>Dermatophagoides farinae</i>
D. pteronyssinus -	<i>Dermatophagoides pteronysinus</i>
EASI -	Índice de Severidade de Área de Eczema (<i>Eczema Area Severity Index</i>)
EPF -	Exame Parasitológico de Fezes
G6PD -	Glicose 6-fosfato desidrogenase
HUB -	Hospital Universitário de Brasília
IC -	Intervalo de Confiança
IgE -	Imunoglobulina da Classe E
IgE Específica -	Imunoglobulina da Classe E Específica
IL-4 -	Interleucina do Tipo 4
IL-5 -	Interleucina do Tipo 5
IL-6 -	Interleucina do Tipo 6
IL-10 -	Interleucina do Tipo 10
IL-15 -	Interleucina do Tipo 15

INF-γ -	Interferon-gama
ISAAC -	Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância (<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i>)
ml -	Mililitros
ng/ml -	Nanograma por mililitro
nm	Nanômetro
OR -	Razão de Chance (<i>odds ratio</i>)
p -	Braço Curto do Cromossomo
PGE2 -	Prostaglandina do Tipo E Número 2
q -	Braço Longo do Cromossomo
RLU -	Unidades Relativas de Luz (<i>Relative Light Units</i>)
SAS -	<i>Statistical Analysis System</i>
SCORAD -	Escore de Dermatite Atópica (<i>Score of Severity of Atopic Dermatitis</i>)
Th1 -	Relativo a Linfócito T Auxiliar 1 (<i>T helper 1</i>)
Th2 -	Relativo a Linfócito T Auxiliar 2 (<i>T helper 2</i>)
UI/ml -	Unidades Internacionais por Mililitro
UnB -	Universidade de Brasília
USA -	<i>United States of America</i>
VCAM-1 -	Molécula 1 de Adesão Celular aos Vasos - (<i>Vascular Cell Adhesion Molecule-1</i>)
μl -	Microlitro

RESUMO

A dermatite atópica é uma doença complexa, em que fatores genéticos e ambientais interagem. Estudos relacionando a gravidade da dermatite atópica com o fumo passivo são inéditos, enquanto estudos associando sensibilização a aeroalérgenos e/ou alérgenos alimentares e fumo passivo em pacientes com dermatite atópica são raros.

O objetivo do presente estudo é avaliar se o fumo passivo é fator de risco para o agravamento da doença em portadores de DA e se o fumo passivo associa-se com os níveis de IgE total e é fator gerador de sensibilização a aeroalérgenos e/ou alérgenos alimentares nesses pacientes.

O estudo avaliou 78 crianças com dermatite atópica, atendidas no Serviço de Dermatologia do Hospital Universitário de Brasília, no período de novembro de 2005 a março de 2006, divididas em dois grupos: um primeiro grupo, composto por 36 pacientes com história de exposição passiva ao fumo, e um segundo grupo, com 42 pacientes sem história de exposição passiva ao fumo. Os pacientes expostos ao fumo ambiental foram avaliados por questionário e por medição da concentração de cotinina/creatinina urinária.

Na população estudada, não se observou relação entre a presença de fumo passivo e a gravidade da dermatite atópica, seja pelo questionário ($p=0,64$), seja pela dosagem da cotinina/creatinina urinária ($p=0,94$).

Não houve associação entre exposição passiva ao fumo e níveis de IgE sérica total ($p=0,67$).

Não se constatou relação entre a presença de sensibilidade a aeroalérgenos ou alimentos e fumo passivo, definido por questionário ($p=0,49$) e ($p=0,30$), ou por cotinina/creatinina urinária ($p=0,39$) e ($p=0,079$), respectivamente. Contudo, utilizando-se os valores da cotinina/creatinina urinária como referência, detectou-se uma tendência maior à sensibilização alimentar em crianças expostas ao fumo passivo em comparação ao grupo não-exposto ($p=0,079$). Quando esses dados foram avaliados pela razão de chance (*odds ratio*), obteve-se um risco de sensibilização alimentar de 1,31 (IC 95%: 0,77-2,26) para os pacientes expostos a fumo ambiental.

Palavras-Chave – Dermatite atópica; tabaco; nicotina; imunoglobulina E.

ABSTRACT

Atopic dermatitis is a complex disease where genetic and environmental factors interact. There are no studies associating atopic dermatitis severity and passive smoking. Studies relating allergic sensitization and passive smoking in patients with atopic dermatitis are rare.

The purpose of this study was to evaluate whether passive smoking could increase atopic dermatitis severity, relate to IgE levels or induce environmental or food allergens sensitization in patients with atopic dermatitis.

Seventy-eight children with atopic dermatitis attending the dermatological pediatric clinics of the *Hospital Universitário de Brasília* between November 2005 and March 2006 were recruited and classified into two groups. A first group with 36 passive smoking exposed patients, and a second group with 42 patients not exposed to passive smoke. The patients were evaluated for passive smoke exposure by questionnaire or by cotinine/creatinine concentration measurement.

There was no relation regarding passive smoking and atopic dermatitis severity, whether by questionnaire ($p=0.64$) or by urinary cotinine/creatinine measurement ($p=0.94$).

Likewise, there was no relation between total IgE levels and passive smoking ($p=0.67$).

No relation was found between environmental or food sensitization and passive exposure to smoke, assessed by questionnaire ($p=0.49$) and ($p=0.30$) or by cotinine/creatinine levels ($p=0.39$) and ($p=0.079$), respectively. There was a tendency to increased food sensitization among passive smoke exposed children as compared to non-exposed children ($p=0.079$). When the relation was evaluated by odds ratio, there was 1.31 (IC 95%: 0.77-2.26) risk for food sensitization among passive smokers.

Key Words: Dermatitis, atopic; tobacco; nicotine; immunoglobulin E.

1 INTRODUÇÃO

1.1 Dermatite Atópica

1.1.1 Definição

A Dermatite Atópica (DA) é uma doença cutânea crônica, altamente pruriginosa, que, comumente, se apresenta durante a fase do lactente ou na infância, podendo persistir ou iniciar-se na fase adulta (LEUNG e BIEBER, 2003; COLGHI, 2005). A DA é um problema comum e de grande interesse em saúde pública, pela sua prevalência crescente e aos efeitos adversos significativos para a qualidade de vida do paciente (BURNEY, 1990).

Devido ao prurido, a DA causa bastante desconforto. Em muitos casos, a doença pode interferir no convívio social do paciente, afetando sua auto-estima e suas relações sociais.

Da mesma forma, influi negativamente no sono, comprometendo a qualidade de vida do portador da doença; por ser, predominantemente, uma patologia infantil, também afeta a qualidade de vida dos pais (HOLME e col., 2003).

Fatores genéticos e ambientais têm papel na expressão da doença. A DA se associa, freqüentemente, com história pessoal e/ou familiar de alergia gastrointestinal e respiratória (HOST E HALKEN, 2005; RANCÉ, 2005). Clinicamente, é caracterizada por episódios repetidos de lesões cutâneas com prurido. Observam-se lesões de distribuição e de característica peculiares e variáveis de acordo com a idade do paciente (OLIVEIRA e RIVITTI, 1994).

1.1.2 Histórico

Atopia, termo derivado do grego *ατοπια*, significa “diferente” ou “fora do lugar”. Originalmente, foi proposto em 1923 por COCA e COOKE e incluía duas doenças alérgicas respiratórias: asma e rinite alérgica. Em 1933, os autores incluíram a DA no grupo das doenças atópicas, devido à associação observada dessa doença com a asma e a rinite alérgica.

A atopia, de acordo com os conceitos de COCA e COOKE, é: 1) hereditária; 2) limitada a pequenos grupos de seres humanos; 3) diferente da anafilaxia, significando uma reatividade alterada, ambas podendo ser induzidas, experimentalmente, em animais; 4) uma resposta anormal, em termos qualitativos, que ocorre somente em indivíduos particulares; 5) caracterizada clinicamente por febre do feno (rinite alérgica) e asma brônquica; 6) associada com reações cutâneas do tipo imediato. Os autores WÜTHRICH e SCHMID-GRENDELMEIER (2002) identificaram uma tendência familiar e hereditária na doença.

O termo **dermatite atópica** foi proposto, inicialmente, por WISE e SULZBERGER (1933), em texto que discute diversas alterações cutâneas descritas como subtipos do grupo das neurodermites, com variáveis de nomenclatura como neurodermite generalizada, prurido generalizado com liquenificação, etc. Segundo os autores, a melhor denominação dessas entidades seria a de “dermatite atópica”. Outros sinônimos usados são eczema atópico, eczema constitucional, prurigo diatésico, prurigo de Besnier e muitos outros (WÜTHRICH e SCHMID-GRENDELMEIER, 2003).

No final da década de 60, ISHIZAKA e JOHANSSON (1967) identificaram uma nova classe de imunoglobulinas, os anticorpos IgE, com atividade reagínica e

níveis elevados nas pessoas atópicas e, portanto, característica da condição atópica. Sob essa ótica, atualmente, atopia pode ser definida como uma tendência pessoal ou familiar para produzir anticorpos IgE, em resposta a alérgenos em baixas doses, normalmente proteínas, e para desenvolver sintomas típicos como asma, rinoconjuntivite ou dermatite/eczema atópico.

A DA, muitas vezes, surge como a primeira manifestação clínica entre as doenças atópicas na infância (LEUNG e BIEBER, 2003).

1.1.3 Epidemiologia

A DA é um problema comum de saúde pública (BURNEY, 1990). Apresenta uma prevalência de 10% a 20% em crianças e de 1% a 3% em adultos (LEUNG e BIEBER, 2003). É, primariamente, uma doença do lactente e da criança (LEVY e col., 2003; LAUGHTER e col., 2000). Mais de dois terços dos afetados manifestam os sintomas da doença no seu primeiro ano de vida; as lesões aparecem em aproximadamente 85% dos pacientes até os cinco anos de idade. O surgimento antes de 1 ano de idade ocorre em 60% de crianças do sexo masculino e em 55% de crianças do sexo feminino. Menos de 2% de casos novos acontecem após os 20 anos de idade (LEVY e col., 2003).

Um discreto predomínio feminino foi relatado em alguns estudos (HERD e col., 1996; SCHÄFER e col., 1999). Contudo, outros estudos não confirmaram esse achado (SELÇUK e col., 1997; BERTH-JONES e col., 1997). Em crianças abaixo de 2 anos, a relação entre os gêneros é sugerida como sendo de 1:1 (DOTTERUD e col., 1995).

Com o objetivo de analisar a prevalência da DA em escala global, com uma metodologia padronizada, foi criado o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (Estudo Internacional de Asma e Alergias na Infância), conhecido como estudo "ISAAC". Este foi realizado mediante a aplicação de questionários, para avaliar a frequência de doenças alérgicas em crianças escolares de 5 a 7 anos de idade e de 13 e 14 anos, em centros populacionais de 56 países diferentes. A prevalência de DA variou de 2% no Irã a 16% no Japão para o grupo de 5 a 7 anos de idade e de menos de 1% no Irã e acima de 17% na Nigéria para o grupo de 13 e 14 anos. Esses dados demonstram que a DA é um problema mundial, não somente uma doença confinada aos países ricos do Norte e Oeste europeus (WILLIAMS e col., 1999).

No Brasil, YAMADA e col. (2002) relataram uma prevalência variável de DA (3,8% em Salvador e 12,6% em Porto Alegre), constatada a partir do questionário epidemiológico para diagnóstico populacional de atopia, aplicado a pacientes de 13 e 14 anos.

Além da sua importância clínica, a DA é fator de predisposição ao aparecimento de asma brônquica. Dados de prevalência mostram associação de DA com asma entre 50% e 80% dos pacientes com a doença (DIEPGEN e FARSTACH, 1992). A DA pode, também, ser fator de risco para a rinite alérgica. A associação das duas entidades é comum (GUSTAFSSON e col., 2000).

A prevalência da DA aumentou de forma acentuada desde o século passado. Há seis décadas, era de 1,3% na Escandinávia (NEXMAND, 1948). Em 1993, os dados demonstravam uma frequência da doença, na mesma região, da ordem de 23% das crianças (SCHULTZ-LARSEN, 1996). Em várias regiões do mundo tem ocorrido o mesmo (BUSINCO e BARTOLUCCI, 1998).

Variações regionais também foram demonstradas entre diferentes climas e diferentes países. Latitudes menores e áreas rurais apresentam menor prevalência de DA (WILLIAMS, 2000). A prevalência da DA pode estar associada com a industrialização e a urbanização. A aparente associação de DA com áreas urbanas poderia ser explicada pelos níveis ambientais de poluição atmosférica aumentados, modificações dietéticas e estilo de vida ocidentalizado (LEVY e col., 2003; COLGHI, 2005).

Estudos com grupos étnicos semelhantes em ambientes diferentes têm sido realizados. A DA é mais comum em crianças negras de pais caribenhos que vivem no Reino Unido do que em crianças caribenhas que vivem no seu país de origem. Essas diferenças entre populações nativas e emigrantes parecem ser explicadas por modificadores ambientais não-presentes na região de origem (LA GRENADE, 1995).

1.1.4 Prognóstico

A evolução da DA tende a ser benigna, atenuando-se com o passar dos anos. A melhora da DA também depende da gravidade do quadro: quanto mais grave, menores as chances de cura ao longo da vida. Os pacientes com tempo de evolução superior a seis anos são os que apresentam pior prognóstico. Outros fatores que contribuem para esse prognóstico incluem: história familiar de atopia, sexo feminino, doença de início precoce, doença severa no período de lactente, asma e/ou rinite alérgica concomitante (SHAH e col., 2002).

Aproximadamente 60% dos pacientes com DA tornam-se livres dos sintomas da doença até a adolescência. Apesar de haver uma atenuação dos sintomas com o

evoluir da idade, 50% a 60% dos pacientes podem, ainda, apresentar recorrências da doença na fase adulta (HALKEN, 2004).

1.1.5 Quadro Clínico

1.1.5.1 Prurido

A presença de prurido e de uma dermatite eczematosa crônica e/ou intermitente, com distribuição típica, é característica essencial para o diagnóstico da DA. O prurido pode ser intermitente, presente durante todo o dia, com piora durante a noite. As conseqüências são escoriações e liquenificação cutânea. Os pacientes com DA têm o limiar reduzido para prurido. Como resultado, alérgenos, baixa umidade, suor excessivo e a presença de irritantes como lã, acrílico, sabões e detergentes podem exacerbar o prurido (SPERGEL e PALLER, 2003).

A sensação do prurido advém de múltiplos fatores. Ocorre nos pacientes com DA um aumento do número de fibras cutâneas nervosas e uma hipertrofia nas fibras sensoriais e nos neurofilamentos das fibras nervosas. Além disso, as células de Schwann situam-se mais próximas da epiderme e axônios perdem o seu citoplasma, passando a se comunicar diretamente com as células da derme, o que facilita a sua estimulação. Substâncias como histamina, neuropeptídeos, acetilcolina, bradicinina, serotonina, interleucinas, interferon-gama, neurotrofinas, proteínas liberadas de eosinófilos, bem como a xerose cutânea, estão relacionadas com o prurido nesses pacientes (IKOMA e col., 2003).

1.1.5.2 Fases Clínicas da Dermatite Atópica

Existem três fases clínicas na dermatite atópica: a DA do lactente, a da infância e a do adulto.

1.1.5.2.1 *Dermatite atópica do lactente*

A DA, comumente, surge nos três primeiros meses de vida. Sua fase inicial, ou fase do lactente, reflete as manifestações da doença até os 2 anos de idade. É geralmente mais aguda, com pápulo-vesículas sobre pele eritematosa e presença de exsudato seroso. As lesões tendem a ser simétricas, atingindo as superfícies extensoras dos membros e a face, com exceção da região central desta. No couro cabeludo, alguns pacientes apresentam um padrão inicial difícil de ser distinguido do eczema seborréico. O eczema da DA pode atingir o tronco, mas as lesões, normalmente, não ocorrem na região das fraldas. Nessa fase da doença, a xerose cutânea não aparece inicialmente (SPERGEL e PALLER, 2003).

1.1.5.2.2 *Dermatite atópica da infância*

A fase infantil da DA pode seguir a fase do lactente sem interrupção, surgindo, em geral, a partir dos 2 anos de idade e indo até a puberdade. O aspecto das lesões é variável. Elas podem ser eritematosas, tornando-se crostosas e, muitas vezes, impetiginadas. Após o segundo ano, a pele tende a se tornar xerótica. A DA infantil, dos 2 aos 12 anos de idade, é caracterizada por uma dermatite papular exsudativa, acometendo as áreas flexurais. As lesões tornam-se mais localizadas

em dobras do pescoço, antecubitais e poplíteas. Quando há envolvimento facial, este pode atingir as áreas periorbitais, sendo que, em algumas crianças, o acometimento pode ser inverso, predominantemente, em áreas extensoras (TAÏEB, 2005; SPERGEL e PALLER, 2003).

1.1.5.2.3 *Dermatite atópica do adulto*

A fase adulta da DA inicia-se, comumente, na puberdade e freqüentemente continua na vida adulta. As áreas mais freqüentemente atingidas incluem as dobras flexurais, a face, o pescoço, os braços, a região torácica superior e a região lombar. A erupção é caracterizada por pápulas eritematosas descamativas e secas e há a formação de grandes placas liquenificadas. Podem surgir áreas de hiperchromia por hiperpigmentação pós-inflamatória. É comum em pacientes adolescentes e adultos o acometimento das mãos e dos pés (HANIFIN, 1993; SPERGEL e PALLER, 2003; COLGHI, 2005).

1.1.6 Diagnóstico

O diagnóstico da DA é baseado nos critérios de HANIFIN e RAJKA (1980) (Tab. 1), os quais são hierarquizados em duas categorias: critérios maiores e critérios menores. Para se estabelecer o diagnóstico da doença, é necessária a presença de 3 critérios de cada uma das categorias.

TABELA 1 – Critérios para diagnóstico de dermatite atópica

Critérios Maiores
Prurido
Morfologia e distribuição típica: adultos – lesões flexurais; crianças e lactentes – lesões na face e nas superfícies extensoras
Dermatite crônica recidivante
História familiar ou pessoal de atopia
Critérios Menores
Xerose
Ictiose / queratose pilar / hiperlinearidade palmar
Reatividade cutânea positiva
IgE sérica elevada
Surgimento em idade precoce
Tendência a infecções de pele
Dermatite de mãos e pés
Eczema de mamilos
Queilite
Conjuntivite
Prega ocular de Dennie-Morgan
Ceratocôneo
Catarata subcapsular anterior
Escurecimento orbital
Eritema / palidez facial
Pitíriase Alba
Dobras no pescoço anterior
Prurido ao suor
Intolerância a lã e solventes lipídicos
Acentuação perifolicular

Critérios Menores
Intolerância alimentar
Fatores ambientais/emocionais
Dermografismo branco

Fonte: HANIFIN e RAJKA, 1980.

1.1.7 Classificação da Gravidade da Dermatite Atópica

O prognóstico da doença depende do nível de gravidade com que ela se apresenta. Existem diversos métodos de medição da gravidade da DA. Entre eles, estudos epidemiológicos, normalmente, utilizam sistemas de avaliação facilmente aplicáveis, como o sistema de escore de RAJKA e LANGELAND, 1989 (Tab. 2, Anexo 1). Outros sistemas são eventualmente empregados, contudo, são mais complexos e de difícil aplicação prática, como os sistemas de escore SCORAD e EASI (COSTA e col., 1989; EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS, 1993).

TABELA 2 – Critérios de gravidade da dermatite atópica**Extensão (pontos)****Fase Adulta e Infantil**

Menos que aproximadamente 9% da área corporal (1)

Entre 9% e 36% da área corporal (2)

Mais que 36% da área corporal (3)

Lactentes (pontos)

Menos que 18% da área corporal (1)

Mais que 18% e menos que 54% da área corporal (2)

Mais que 54% da área corporal (3)

Curso (pontos)

Mais que 3 meses de remissão durante 1 ano (1)

Menos que 3 meses de remissão durante 1 ano (2)

Curso contínuo (3)

Intensidade (pontos)

Prurido discreto, ocasionalmente atrapalhando o sono noturno (1)

Prurido moderado, perturbando o sono com mais frequência (2)

Prurido intenso, usualmente atrapalhando o sono noturno (3)

Fonte: RAJKA e LANGELAND (1989).

Soma dos escores:	3-4 – Dermatite leve
	5-7 – Dermatite moderada
	8-9 – Dermatite grave

1.1.8 Genética

A DA tem alta prevalência familiar, com risco duas vezes aumentado para uma criança desenvolvê-la quando um dos pais é afetado por uma doença atópica e três vezes maior quando ambos os pais são atópicos. A alta prevalência da DA em famílias com história de atopia demonstra a presença de um componente genético importante na gênese da doença. COOKSON e MOFFATT (2002) citam que há três regiões cromossômicas relacionadas à DA nos cromossomos 1q21, 3q21, 3p22-24, 17q25 e 20p. A IgE sérica está relacionada ao locus do cromossomo 3q21, 5q31 e 16q23.

HOPP e col. (1984), em seus estudos, demonstraram maior número de casos de gêmeos homozigotos com DA (77% de taxa de concordância) quando comparados com gêmeos heterozigotos (15% de taxa de concordância).

DOLD e col. (1992) demonstrou a ocorrência de maior número de pacientes com DA entre filhos de pais atópicos, principalmente quando os pais eram portadores de DA. Esses achados servem para caracterizar tais pacientes como uma “população de risco” para o desenvolvimento da doença.

O modo de transmissão genética ainda não é bem conhecido (SICHERER e SAMPSON, 1999). A DA é influenciada por fatores genéticos e ambientais. Não se conhece como esses fatores interagem para interferir no surgimento da doença. A variabilidade clínica da expressão da DA e o seu curso clínico variável em um mesmo indivíduo dificultam análises conclusivas sobre a interação entre genética e ambiente (KAPP e col., 1991).

1.1.9 Imunopatologia

Os pacientes com DA apresentam características peculiares no funcionamento de seu sistema imunológico. Vários trabalhos têm sido publicados demonstrando os aspectos imunológicos próprios da DA como base para o surgimento da doença (JONES e col., 1975; BRUYNZEEL-KOOMEN e col., 1986; RUZICKA e RING, 1987; GREWE e col., 1994, 1998).

Na resposta imunológica, os linfócitos T são divididos em linfócitos Th1 e linfócitos Th2, diferença baseada nos tipos de citocinas expressas pelos dois diferentes grupos de linfócitos.

Alterações imunológicas na DA incluem um predomínio de linfócitos da classe Th2 sobre linfócitos da classe Th1. As células mononucleares dos pacientes com DA têm menor capacidade de produzir $\text{INF-}\gamma$, que tem relação inversa com os níveis séricos de IgE. Isso pode se dar por deficiência de interleucina 18, uma indutora da produção de $\text{INF-}\gamma$. Um maior número de células Th2 produzindo interleucinas 4, 5 e 13 é observado no sangue periférico de pacientes com DA, gerando maior produção de IgE. Essas citocinas também levam a uma maior expressão de moléculas de adesão, como VCAM-1, envolvidas no estímulo da migração e da infiltração de eosinófilos que são encontrados na pele do paciente com DA. As citocinas liberadas pela resposta Th2 também estimulam os receptores de IgE das células apresentadoras de antígenos (células de Langerhans). A quimiocina CCR3 é, igualmente, produzida por linfócitos Th2, facilitando a migração de eosinófilos para a pele lesionada do paciente com DA (LEUNG e BIEBER, 2003). Atualmente, acredita-se que as lesões cutâneas agudas da DA são dominadas por células Th2 e as lesões crônicas, por células Th1 (KANG e STEVENS, 2003). As citocinas Th2, principalmente IL-4, IL-5 e IL-13, seriam responsáveis pela eosinofilia e pela produção de IgE. A quimiotaxia de eosinófilos e macrófagos para a derme iniciaria, em uma fase posterior, a liberação de citocinas Th1, marcadamente, $\text{INF-}\gamma$ e IL-12, com a manutenção do ciclo inflamatório e a cronificação da DA (GREWE e col., 1998). As alterações imunológicas da DA predisõem o indivíduo atópico a reações exacerbadas a alérgenos, assim como aumentam a tendência para as infecções cutâneas bacterianas, virais e fúngicas (MORREN e col., 1994).

1.1.10

Dermatite Atópica Extrínseca e Intrínseca

O termo atopia ou atópico, normalmente, descreve a predisposição do indivíduo para produzir anticorpos da classe IgE em resposta a alérgenos presentes no meio ambiente. Os níveis de IgE encontram-se aumentados nos portadores da DA, sendo que a gravidade da doença apresenta correlação com os níveis de IgE sérica (WERFEL e KAPP, 1998). Como já foi referido, a atopia é, freqüentemente, caracterizada por uma hiper-responsividade, por IgE, a uma grande quantidade de antígenos ambientais. Os níveis séricos de IgE estão elevados em 43% a 82% dos pacientes com DA (JOHNSON e col., 1974; HALBERT e col., 1995). Os níveis mais altos de IgE são encontrados nos pacientes atópicos que apresentam doença cutânea grave e doença atópica respiratória associada. A IgE sérica tem uma meia-vida de 5 a 7 dias e seus níveis não flutuam em associação direta com as eventuais crises e remissões da doença, ou seja, quando a DA é tratada, a melhora clínica não é acompanhada de uma diminuição dos níveis séricos de IgE. Esses níveis de IgE voltam ao normal quando um paciente com história de DA severa se encontra livre da doença por, pelo menos, dois anos (HALBERT e col., 1995).

Apesar de a maioria dos pacientes com DA mostrarem altas concentrações de IgE sérica, alguns têm níveis séricos de IgE e IgE específica normais. Estes últimos pacientes preenchem os critérios requeridos para o diagnóstico de DA, mesmo com níveis normais de IgE. Alguns autores têm considerado essa forma de DA como um subtipo da doença (AKDIS e AKDIS, 2003). Sendo assim, duas formas de DA têm sido descritas: uma intrínseca e uma extrínseca (BOGUNIEWICZ e LEUNG, 2006). A terminologia varia, sendo a forma intrínseca também denominada “Síndrome Dermatite Atópica /Eczema Atópico Não-Alérgico”. (*Non-Allergic Atopic Eczema /Dermatitis Syndrome* ou *NAAEDS*). A *NAAEDS* varia entre 10% e 20% da população com DA. Os pacientes com DA intrínseca expressam níveis

significativamente mais baixos de IL-4, em comparação com pacientes com DA extrínseca. Ocorre também nesses pacientes uma capacidade diminuída de produzir IL-5 e IL-13. Os indivíduos portadores da forma intrínseca da DA raramente desenvolvem asma ou rinite alérgica. O mesmo não acontece com os pacientes com DA extrínseca (WÜTHRICH, SCHMID-GRENDELMEIER, 2003).

A forma extrínseca da DA, ou “Síndrome Dermatite Atópica /Eczema Atópico Alérgico” (*Allergic Atopic Eczema /Dermatitis Syndrome* ou *AAEDS*), é caracterizada por uma resposta fenotípica Th2 com produção de IL-4, IL-5 e IL-13, levando à produção de IgE pelos linfócitos B. Ocorre, também, uma menor produção de INF- γ , uma citocina Th1, com uma inibição adicional da resposta Th2. A forma extrínseca da DA está associada a um contexto de sensibilização a alimentos e a aeroalérgenos, além de níveis elevados de IgE (BIEBER e NOVAK, 2005).

A DA extrínseca inicia-se, em geral, na infância precoce e as crianças acometidas, comumente, vêm a desenvolver asma ou rinite alérgica (WÜTHRICH, SCHMID-GRENDELMEIER, 2003).

Tais achados demonstram que a patogênese da DA é complexa e ainda necessita de um melhor entendimento (EIGENMANN e col., 1998).

1.1.11 Fatores Desencadeantes

Uma grande variedade de fatores ambientais foram identificados como agentes que podem modificar a expressão de determinadas doenças. Alérgenos inalados, os de poeira ambiental, por exemplo, e a presença de ácaros no ambiente foram implicados na etiopatogênese da DA.

No período de lactente, a DA tem correlação direta com a sensibilização de IgE para alimentos. Em crianças e em adultos, a alergia alimentar torna-se progressivamente menos prevalente, ao passo que aumenta a sensibilização a inalantes. Essa alteração nos padrões de sensibilização é refletida pela chamada “marcha atópica”, em que os sinais clínicos de DA precedem o desenvolvimento de asma e rinite alérgica, sugerindo que a DA é um início para o desenvolvimento de doenças atópicas subseqüentes. A diminuição das manifestações de DA e da hipersensibilidade alimentar do período de lactente é modificada para um aumento na prevalência de asma e rinite alérgica em crianças mais velhas (HEINE e col., 2003). Taxas mais baixas de DA têm sido observadas em populações com maior exposição a infecções. As infecções, na infância, podem ter um efeito protetor em relação à DA, presumivelmente, como resultado de uma estimulação precoce preferencial de uma resposta imune mediada por linfócitos auxiliares 1 (Th1) e de uma resposta imunológica menor do tipo linfócitos auxiliares 2 (Th2), estando esta última diretamente implicada na patogênese da DA. Essa teoria, chamada de “teoria da higiene”, explicaria por que taxas menores de prevalência de doenças atópicas ocorreriam em famílias maiores e em áreas menos industrializadas (STRACHAN, 2000).

Tanto fatores alérgicos como fatores não-alérgicos podem resultar em crises de DA. Substâncias que desidratem a pele, como sabões, e excesso de banhos podem promover xerose. Outros desencadeadores de DA incluem: mudanças rápidas de temperatura, baixa umidade e estresse emocional. A pele seca favorece a colonização por bactérias como o *Estafilococos aureus*, que expressa superantígenos, promove a ativação linfocitária e desencadeia ou mantém crises de eczema (WICKMANN e col., 1992).

1.1.11.1 Alérgenos Alimentares

A associação entre hipersensibilidade alimentar e DA é controversa. A alergia alimentar tem um papel patogênico em um subgrupo de pacientes com DA, particularmente em lactentes e pré-escolares, e contribui para a gravidade da doença pelo desencadeamento de prurido e pela indução de lesões cutâneas. Na maioria das crianças com DA (maior que 90%), os alérgenos alimentares mais comuns são: ovo, leite, trigo, soja e amendoim (NOVAK, BIEBER e LEUNG, 2003).

Estudos bem-controlados têm demonstrado que alérgenos alimentares induzem quadro cutâneo em crianças com DA (SAMPSON, 1999) e que até 40% dos pré-escolares com doença moderada e grave têm testes cutâneos e IgE específica sérica positivos para alimentos (SICHERER e SAMPSON, 1999). Segundo LEVY e col. (2003), a alergia alimentar tem sido, há muito tempo, relacionada à DA. Apesar de existirem diversos estudos nesse sentido, a relação entre a prevalência de alergia alimentar e DA não é conhecida. Testes alérgicos cutâneos e o estudo de IgE específica para alérgenos alimentares demonstram positividade para, pelo menos, um alérgeno testado entre 51% e 85% dos pacientes (HALBERT e col., 1995). Entretanto, a positividade de testes alérgicos não indica uma certeza de alergia alimentar. HALBERT e col. (1995) referem que somente 25% a 30% dos pacientes com testes positivos, submetidos ao alérgeno alimentar encontrado como positivo, apresentarão uma reação cutânea quando realizado teste de provocação com o alérgeno testado.

O valor preditivo positivo dos testes cutâneos com alérgenos alimentares é da ordem de 30% a 50%. Dessa forma, um teste positivo não pode ser considerado

isoladamente como prova clinicamente relevante de alergia alimentar, enquanto um teste negativo praticamente descarta a possibilidade de alergia alimentar mediada por IgE para o alimento em questão (SICHERER e SAMPSON, 1999).

Apesar de um pouco menos sensível que os testes cutâneos, a medição de IgE específica *in vitro* é uma forma prática de realização de pesquisa de alergia a alimentos. Como nos testes cutâneos, um resultado negativo é bastante confiável para descartar uma reação mediada por IgE para um alimento em particular, mas um resultado positivo tem menor especificidade (ibid.).

Em razão da alta frequência de testes falso-positivos, os resultados destes devem ser avaliados em conjunto com a história clínica do paciente. Além disso, testes de provocação duplo-cego controlados por placebo e dietas de exclusão devem ser realizados para confirmar ou excluir uma história de alergia alimentar (NOVAK, BIEBER e LEUNG, 2003).

Somente testes de provocação duplo-cego com alimentos, controlados por placebo, fornecem um resultado confiável dessa associação (HALBERT e col., 1995). Entretanto, esses testes, segundo WILLIAMS (2005), consomem muito tempo em sua realização e não estão disponíveis em muitos hospitais.

LEVER e col. (1998) realizaram um estudo com crianças, tentando demonstrar a relação entre alimentos e DA. Pela realização de testes de provocação duplo-cego e controlados por placebo, comprovaram que 40% dos lactentes e pré-escolares com DA moderada ou grave têm alergia alimentar, o que contribui para a intensidade da doença em alguns pacientes. Um grupo significativo desses pacientes, contudo, não responde a condutas dietéticas, o que coloca em dúvida o papel dos alimentos como desencadeadores da DA.

Por outro lado, a alergia a certos alimentos, em subgrupos de pacientes, pode estar claramente relacionada a exacerbações da DA. A alergia a alimentos deve ser considerada em todos os casos, especialmente, em pacientes com DA grave (HANIFIN, 1991).

SICHERER e SAMPSON (1999) referem que a eliminação de determinados alimentos, na dieta de algumas crianças com DA, leva à melhora dos sintomas e a reintrodução desses alimentos gera o ressurgimento dos sintomas. Portanto, a DA pode, pelo menos parcialmente, ser prevenida pela eliminação profilática dos alimentos mais alergênicos da dieta dessas crianças (leite de vaca, ovo e amendoim).

ATHERTON e col. (1978) relataram que dois terços das crianças entre 2 e 8 anos mostraram uma melhora evidente durante um estudo duplo-cego de provocação alimentar com exclusão de ovo e leite de vaca de sua dieta. O papel da alergia alimentar na DA deve, então, ser definido, levando-se em consideração a história clínica do paciente, os resultados de testes diagnósticos alérgicos *in vivo* ou *in vitro* e a evolução clínica do paciente, com a exclusão do alimento suspeito da dieta ou com a realização de teste duplo-cego placebo controlado, para confirmação da alergia alimentar.

1.1.11.2 Aeroalérgenos

Alérgenos inalados ou em contato com a pele, provenientes da poeira domiciliar e da presença de ácaros no ambiente, foram implicados na etiopatogênese da DA. TAN e col. (1996) demonstraram que a remoção de ácaros do ambiente propicia uma melhora nos sintomas de pacientes com DA.

A sensibilização a alérgenos ambientais intradomiciliares, como poeira doméstica e epitélio de cães ou gatos, ocorre mais cedo que a sensibilização a gramíneas (KULIG e col., 1999).

TUPKER e col. (1998) estudaram pacientes com DA e teste cutâneo ou IgE positivos para aeroalérgenos e relataram que esses pacientes apresentaram prurido e lesões cutâneas de eczema após a inalação por provocação intranasal ou brônquica de aeroalérgenos, em contraste com a inalação de placebo.

De acordo com SCHÄFER e col. (1999), o grau de sensibilização para aeroalérgenos está diretamente relacionado à gravidade da DA. A hipersensibilidade a poeira está presente em 5% dos indivíduos, em geral, e em 90% dos pacientes com DA. Exacerbações da doença estão, algumas vezes, associadas à inalação ou ao contato com poeira domiciliar, segundo relatos de WERFEL e KAPP (1998).

Um estudo de PAJNO e col. (2003) com pacientes com DA sugere que a sensibilidade a poeira doméstica é um indicador da persistência da doença e da maior probabilidade de desenvolvimento de asma. Além disso, o risco relativo de DA aumenta com a exposição à poeira domiciliar (WERFEL e KAPP, 1998).

1.1.11.3 Infecções

Crianças com DA correm maior risco de desenvolver infecções cutâneas por *Estafilococos aureus*, infecção viral por verrugas vulgares, por molusco contagioso e por herpes simples, além de infecções fúngicas por fungos dermatófitos e por *Pytirosporium ovale* (LEUNG e BIEBER, 2003).

O *Estafilococos aureus* pode ser encontrado em 93% das lesões cutâneas agudas e em 76% da pele sem lesões dos portadores de DA. A maior aderência de

estafilococos às células epidérmicas de indivíduos com DA e a falha na produção de peptídeos antimicrobianos endógenos pela pele inflamada desses pacientes propiciam um aumento dessa colonização (SPERGEL e PALLER, 2003).

O maior risco de disseminação cutânea de infecções por molusco contagioso e por verrugas, bem como pelo vírus do herpes, que produz uma erupção grave denominada erupção variceliforme de Kaposi, tem sido relacionado a defeitos na produção de citocinas T citotóxicas pelos linfócitos desses indivíduos. As lesões de molusco tendem a ser mais numerosas e podem provocar prurido.

Entre os fungos, o *Pityrosporum ovale*, um fungo lipofílico, membro da flora normal da pele de adultos, é o mais relacionado à patogênese da DA. Sua eliminação resulta em melhora clínica do portador da doença. Alguns pacientes têm sensibilidade ao fungo, comprovada por testes positivos de IgE específica para o *Pityrosporum ovale*, como também podem apresentar maior sensibilidade a infecções cutâneas por fungos dermatófitos (SIMPSON e HANIFIN, 2006).

1.1.11.4 Poluentes Ambientais

Além dos alérgenos ambientais, o indivíduo atópico está sujeito à ação de poluentes em seu ambiente, fatores estes que podem ter algum papel no processo de sensibilização dos pacientes com DA. Poluentes como o dióxido de enxofre, o dióxido de nitrogênio e a fumaça do cigarro podem contribuir para a sensibilização alérgica. As crianças estão mais predispostas a sofrer efeitos nocivos do fumo do que os adultos, sendo que o domicílio é o local mais importante para essa exposição (LEUNG, 1999).

Sabe-se que a exposição à fumaça de cigarro domiciliar gera, habitualmente, infecções de vias aéreas e alteração da função pulmonar. Contudo, pouco se conhece sobre os efeitos do fumo durante a gestação e as suas manifestações em relação às doenças atópicas na infância (SCHÄFER e col., 1997).

1.1.11.5 Tabagismo

1.1.11.5.1 Histórico

A história do tabagismo tem seu início com o descobrimento das Américas, quando Cristóvão Colombo, em contato com os nativos de Cuba, observou que os índios fumavam rolos de plantas secas. As folhas obtidas de uma planta local denominada *caoba* eram transformadas em estruturas cilíndricas denominadas tabaco, com folhas secas picadas em seu interior, e eram fumadas pelos nativos. Era também habitual mascar e aspirar o produto em forma de pó. Esse produto não tardou a ser introduzido na Europa, de onde se difundiu e se popularizou em todo o continente (ROSEMBERG, 1987).

Jean Nicot, diplomata francês a serviço do rei da França, em missão em Portugal, em 1560, impressionado com os poderes curativos da erva em relação a uma úlcera cutânea, remeteu suas sementes para a França. A denominação *Nicotiana tabacum* é uma homenagem ao francês (HOEHNE, 1939).

As propriedades curativas do tabaco logo se tornaram célebres. Além de sua utilização para a higiene bucodental, a cura de cerca de 59 doenças foi atribuída ao seu uso, no passado.

No final do século XVI, o fumo estava amplamente difundido em toda a Europa. Permaneceu por muito tempo como um hábito de populações de escalas sociais mais baixas, ainda considerado como um atentado às boas maneiras pelas classes mais abastadas. Contudo, conseguiu seu espaço de forma progressiva nas escalas sociais mais altas, não mais por qualquer eventual efeito curativo, mas por constituir-se em um hábito que congregava pessoas e relacionava-se a uma certa afirmação de virilidade masculina (ROSEMBERG, 1987).

A nova moda tornou-se difundida também no universo feminino no século XIX, com a criação das *cigarettes*: o fumo era envolto por papelotes que lhe conferiam um aspecto mais delicado e diminuía o desconforto quanto à forma dos cigarros anteriores. Dos salões parisienses, o produto espalhou-se rapidamente por todo o Ocidente e Oriente e, no início do século XX, o consumo de cigarros, ali, já era de 1/6 da produção mundial. Depois da Primeira Guerra Mundial, houve uma grande expansão de seu consumo, bastante adequada aos novos padrões sociais e de vida do pós-guerra. O hábito de fumar passou a ser visto como um fator de liberdade, de qualidade de vida e até de emancipação. A marcha tabagista parecia fadada a não ter fim (ibid.).

Em 1859, contudo, o clínico francês BANISSON elaborou o primeiro estudo fundamentado, relacionando câncer dos lábios, da mucosa bucal e da língua de 68 pacientes, dos quais 66 fumavam, ao tabagismo (ibid.).

Somente em 1940, entretanto, com publicações de MENDHALL e SHREEVE, surgiram as primeiras evidências aceitas da relação entre fumo e alterações pulmonares. Os autores demonstraram, então, o efeito nocivo do fumo sobre a atividade ciliar brônquica.

LEVIN e col. (1950) publicaram um artigo preliminar sobre a associação de câncer de pulmão e fumo. No mesmo ano, DOLL e HILL (1950) divulgaram um estudo relacionando fumo a câncer pulmonar. Os mesmos autores publicaram, em 1952, um estudo sobre a etiologia do câncer de pulmão; em 1954, sobre a mortalidade de médicos relacionada a seus hábitos de tabagismo e, em 1956, artigo associando causas de óbito, entre elas, o câncer de pulmão, ao hábito de fumar (DOLL e HILL, 1952, 1954, 1956).

Na década de 60, comprovou-se, que a dependência do consumo de cigarros estaria relacionada, a longo prazo, ao desenvolvimento de várias doenças respiratórias, cardiovasculares e neoplasias (US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE, 1964; MACKAY e ERICKSEN, 2002).

A saturação do mercado interno norte-americano, somada às primeiras descrições de efeitos nocivos à saúde e às primeiras medidas governamentais e comunitárias de controle do hábito de fumar, levou as grandes companhias americanas de fumo a procurarem mercados alternativos na Ásia e na América Latina. É fato notável que os países menos desenvolvidos são os que vêm apresentando o maior aumento de fumantes da década de 70 até o presente (o consumo de 800 cigarros anuais por adulto passou para 1.450 cigarros anuais) (US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE, 1992; MENEZES, 2004).

Desde o início da década de 80, vem crescendo a preocupação dos pesquisadores com os fumantes passivos, ou seja, indivíduos não-fumantes em contato involuntário com fumantes ativos. JARVIS e col. (1983) e JAAKKOLA e

JAAKKOLA (1997) afirmam que as crianças são as maiores vítimas do tabagismo passivo, sendo que, muitas vezes, os fumantes são seus próprios pais.

1.1.11.5.2 *Epidemiologia do tabagismo*

Segundo a Organização Mundial de Saúde, o tabagismo é a segunda causa de mortalidade no mundo atual, sendo responsável por cinco milhões de mortes por ano (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005). Existe uma correlação inversa entre o nível socioeconômico e o tabagismo (SEOANE e PRADO, 2005).

O Brasil é o quarto maior produtor mundial de tabaco e o maior exportador mundial de folhas da planta. Dois milhões e meio de pessoas trabalham direta e indiretamente com o tabaco, beneficiando-se economicamente do seu cultivo. Vale ressaltar que o tratamento de câncer de pulmão, uma das diversas doenças causadas pelo fumo e que possibilita uma sobrevivência de apenas 10% dos doentes, pode custar aos cofres públicos 18.000 dólares por ano por paciente (ibid.). No Brasil, 1/3 da população adulta fuma, o que representa 16,7 milhões de homens e 11,2 milhões de mulheres. As estatísticas do Instituto Nacional do Câncer (INCA) estimam 200.000 óbitos anuais decorrentes do fumo (MENEZES, 2004).

Quanto ao fumo passivo, sua prevalência é variável, na literatura. Dados de estudos mostram uma variação de 11% a 70% de pessoas convivendo com fumantes (GREENBERG e col., 1989; GERGEN e col., 1988; HOPPER e CRAIG, 2000).

1.1.11.5.3 Composição química da fumaça do cigarro

A fumaça do cigarro é uma mistura heterogênea de gases, vapores e partículas líquidas. Ela apresenta mais de 5.000 compostos encontrados tanto na forma de vapor, como na forma de partículas. Esses compostos incluem cinco produtos reconhecidamente cancerígenos, dez compostos considerados provavelmente cancerígenos para o homem, três substâncias carcinogênicas para animais e muitos agentes tóxicos, como o monóxido de carbono, a amônia, a acroleína, a acetona, a nicotina e o óxido de nitrogênio (US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE, 1992). A fumaça do cigarro contém hidrocarbonetos aromáticos dicíclicos e policíclicos, muitos deles carcinogênicos para animais. O monóxido de carbono, a nicotina, a amônia, a acroleína, a acetona e o óxido de nitrogênio são responsáveis por irritações agudas no trato respiratório e pelo acometimento da atividade mucociliar. A nicotina causa dependência (JAAKKOLA e JAAKKOLA, 1997).

A fumaça da corrente principal (*mainstream smoke*) é gerada quando o fumante traga o cigarro sob alta temperatura (884° C), ou seja, a fumaça que é expirada após ser inalada pelo fumante, sendo a principal fonte de exposição individual. A fumaça da corrente secundária (*sidestream smoke*) é produzida pela queima da ponta do cigarro, nos intervalos entre as tragadas, em menor temperatura (835° C), quando o indivíduo segura o cigarro ou o deposita em uma base, como um cinzeiro. Essa fumaça é a principal fonte de exposição para o não-fumante. Embora esta seja mais poluente, por conter maior concentração de substâncias tóxicas, é

menos nociva, uma vez que esses elementos se dispersam na atmosfera (SPITZER e col., 1990). O intervalo entre as tragadas do fumante é responsável por 85% da fumaça gerada no ambiente (FIELDING e PHENOW, 1988). A concentração de partículas respiráveis pode se elevar substancialmente em ambientes fechados ou com ventilação precária. Na corrente principal do fumo, a nicotina é encontrada em partículas compostas de alcatrão, água e outros alcalóides de nicotina. No ambiente, a maior parte da nicotina é encontrada em partículas que constituem parte da fase gasosa. Essa substância é aspirada pelo nariz e pela garganta e inalada pelos pulmões de não-fumantes (OLIVEIRA e SALES, 2004).

A composição de ambas as fontes é substancialmente a mesma, contudo, grande parte dos compostos orgânicos lesivos ao aparelho respiratório e das substâncias carcinogênicas encontra-se em maiores concentrações na corrente secundária (WEISS e col., 1983; RICKERT, 1999). Nos cigarros com filtro, há redução da emissão de componentes da corrente principal, sem alterações da corrente secundária. O fumante passivo inala tanto a corrente principal, como a corrente secundária (COULTAS e col., 1990; JAAKKOLA e JAAKKOLA, 1997).

A fumaça é constituída de uma fase particulada e de uma fase gasosa. A fase particulada, após a extração da nicotina e da água, é conhecida como alcatrão (U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, PUBLIC HEALTH SERVICE, 1995). A Tab. 3 mostra os componentes principais das correntes principal e secundária do fumo.

TABELA 3 – Agentes tóxicos na corrente secundária e na corrente principal da fumaça do cigarro

Componentes da fase gasosa	Razão entre a corrente secundária e a corrente principal	Componentes da fase particulada	Razão entre a corrente secundária e a corrente principal
Acetonitrila	3,9	Anilina	30,0
Acetileno	0,8	Benzo alfa-pireno (TI)	3,4
Amônia (T)	73,0	Metilnaftaleno (CoC)	28,0
Dióxido de Carbono	8,1	2-Naftilamina (BC)	39,0
Monóxido de Carbono)	2,5	Nicotina (T)	2,7
Dimetilnitrosamina (C)	52,0	Fenol (CT)	2,6
Hidrogênio cianida (CT,T)	0,25	Pireno (CoC)	3,6
Metano	3,1	Alcatrão	1,7
Metilfurano	3,4	Tolueno	5,6
Piridina (T)	10,0	Água	2,4
2-Butanona	2,9	Catecol (CoC)	0,7
Nitrosopirrolidina (C)	27,0	Quinolina (C)	11,0
3-Vinilpiridina	28,0	Metilquinolinas (C)	11,0
3-Picolina	13,0	4-Aminobifenil	31,0
Cloreto de Metila	2,1	Hidrazina (C)	3,0

Fonte: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, PUBLIC HEALTH SERVICE, 1995.

Nota: T = Tóxico; CT = Tóxico para Cílios; C = Carcinogênico; CoC = Co-Carcinogênico; BC = Carcinogênico para Bexiga; TI = Iniciador de Tumores.

1.1.11.5.4 Biomarcadores da exposição ao fumo

Um biomarcador é desejável para quantificar a exposição sistêmica de pessoas não-fumantes em um ambiente no qual haja a presença de fumo. A forma ideal de análise da exposição à fumaça de cigarro seria a análise da sua concentração em fluidos corporais de um indivíduo exposto (BENOWITZ, 1999). O biomarcador ideal para o fumo ambiental deveria ter as seguintes características, de acordo com JAAKKOLA e JAAKKOLA (1997): 1) ser específico da combustão do fumo; 2) ter uma meia-vida corpórea longa; 3) estar relacionado quantitativamente ao grau de exposição ambiental; 4) ser o agente pesquisado associado a agravos à saúde ou estar forte e consistentemente ligado a ele; 5) ser detectável em quantidades pequenas e com bastante precisão; 6) ser coletado em amostras sem a necessidade de procedimentos invasivos e 7) ter baixo custo.

Diversos testes bioquímicos foram avaliados para a medição de presença de fumo no organismo. Entre eles, está o tiocianato, um produto metabolizado do hidrogênio cianida derivado do fumo, medido na saliva e no plasma, e o monóxido de carbono, medido através de aspiração e dos seus níveis ligados a hemácias na forma de carboxihemoglobina. Contudo, estudos demonstram que tais parâmetros não são adequados, devido a sua pouca especificidade e sensibilidade (ODDOZE e col., 1999).

A **nicotina** proveniente do fumo é extremamente solúvel em água, o que facilita a sua alta extração pela árvore respiratória (BENOWITZ, 1996). Quando o indivíduo é exposto ao cigarro ambiental, a nicotina tem como porta de entrada os pulmões, por onde é absorvida para a corrente sanguínea e de onde circula por vários órgãos, incluindo os rins e o fígado. Este converte a substância em diversos

metabólitos e ocorre, em seguida, a conversão em uma substância denominada **cotina**. Cerca de 70% a 80% da nicotina são convertidos em cotina. Em torno de 10% a 15% da cotina são excretados pelos rins, enquanto o restante é convertido em outros metabólitos, principalmente, em cotina glucoronida, trans-3-hidroxicotina e trans-3-hidroxicotina glucoronida (BENOWITZ, 1996).

A **nicotina**, o principal alcalóide do tabaco, existe na forma gasosa do fumo ambiental e na forma particulada da corrente principal do fumo. A meia-vida da nicotina em fluidos corporais é de somente 1 hora e o pH urinário pode ter o seu valor alterado em até 14 vezes em relação ao basal, razão pela qual se faz necessário um marcador de fumo mais adequado. Soma-se a isso o fato de que muitos alimentos, como o tomate, a batata e a couve-flor, assim como o chá-preto, possuem pequenas quantidades de nicotina (SCHERER e RICHTER, 1997; BENOWITZ, 1983). Recentemente, a análise de nicotina em fios de cabelos, por cromatografia gasosa, tem demonstrado ser uma forma eficaz de avaliação da exposição crônica à nicotina, mesmo após decorridos 30 dias (ZAHLSSEN e NILSEN, 1990).

A **cotina**, o principal metabólito da nicotina, está presente no sangue de fumantes em concentrações muito maiores que a nicotina e se mantém por mais tempo na corrente sanguínea (BENOWITZ, 1983). Esse metabólito pode ser encontrado na urina, na saliva, no muco cervical, no líquido amniótico, no leite materno e pode ser medido na urina, na saliva, no sangue e no cabelo. A cotina apresenta meia-vida mais longa do que a nicotina, situando-se ao redor de 16 horas, em fumantes, e de 27 horas, em não-fumantes, de acordo com HALEY e col. (1983). Segundo JAAKKOLA e JAAKKOLA (1997), a meia-vida da cotina, em crianças,

varia de 32 a 82 horas. Esse metabólito é um produto detectável exclusivamente *in vivo* e é específico do tabaco. Os níveis sanguíneos de cotinina refletem bem a quantidade de nicotina absorvida do fumo ambiental (BENOWITZ, 1996). GREENBERG e col. (1984) indicam que a excreção de cotinina urinária pode ser um dos mais úteis indicadores da exposição passiva ao fumo, em crianças de qualquer faixa etária.

A cotinina, da mesma forma que a nicotina, é encontrada em alimentos como o chá-preto, o tomate e a batata, contudo, em quantidades mínimas. Segundo BENOWITZ (1999), tais quantidades são da ordem de microgramas, de modo que não afetam a medida da cotinina em fluidos corpóreos. Um outro aspecto positivo da cotinina como marcador de fumo é que as suas concentrações na urina se correlacionam bem com as que são encontradas no soro (SEPKOVIC e HALEY, 1985).

O biomarcador de fumo utilizado, entretanto, não discrimina a influência de cada um dos familiares fumantes no ambiente, mas fornece uma medida do total de fumaça ambiental inalada pela criança.

A concentração da cotinina sérica reflete os seus níveis em outros fluidos biológicos que têm boa correlação entre si. Pela facilidade de coleta, pelo caráter não-invasivo desta e pelo custo mais acessível da análise, a urina é o material mais escolhido. Os níveis de cotinina em fumantes passivos são, em geral, de 1% a 8% dos níveis encontrados em fumantes ativos. Entre crianças, os níveis de cotinina salivar e urinária aumentam proporcionalmente ao número de fumantes em casa (JAAKKOLA e JAAKKOLA, 1997). Após cessar o ato de fumar, as concentrações

desse metabólito em todos os fluidos corpóreos equiparam-se aos níveis de não-fumantes, no período de quatro dias, na maioria dos casos (JARVIS e col., 1988).

Em um estudo realizado no Canadá, LABRECQUE e col. (1988) demonstraram que crianças amamentadas por mães fumantes apresentavam níveis de cotinina urinária altos, sugerindo que o aleitamento por essas mães é uma forma somatória de exposição da criança aos ingredientes do tabaco.

A cotinina pode ser determinada por diversas técnicas, como imunoensaio enzimático, radioimunoensaio e cromatografia com espectrometria . Os métodos que utilizam cromatografia ou radioimunoensaio são mais sensíveis (ETZEL, 1990), contudo, necessitam de aparelhagem complexa, nem sempre disponível em nosso meio.

CHILMONCZYK e col. (1990) avaliaram lactentes entre três e oito semanas de vida, pela dosagem de cotinina urinária determinada por radioimunoensaio, e consideraram 10ng/ml como dosagem indicativa da exposição ao fumo.

DELL'ORCO e col. (1995) estudaram 346 crianças e demonstraram que a exposição destas a fumo ambiental fora de casa também é um indicador importante de sua exposição passiva ao fumo, pois elas apresentaram níveis de cotinina mais altos do que os observados em crianças não-expostas.

A combinação de um questionário e de um biomarcador possibilita uma avaliação mais fidedigna da exposição de crianças ao fumo ambiental (JAAKKOLA e JAAKKOLA, 1997).

1.1.11.5.5 Questionários sobre fumo

Diversos estudos sobre fumo são realizados com a utilização de questionários. Com a aplicação desses instrumentos, é possível obterem-se dados

sobre o número de cigarros fumados, o número de fumantes e o tempo de exposição ao cigarro. GREENBERG e col. (1984) questionam a acurácia dos dados, afirmando que os mesmos são limitados e sujeitos a viés. Além disso, os questionários são passíveis de falhas relacionadas à memória do entrevistado e à sua disposição de admitir a presença de fumo no domicílio, principalmente quando o alvo do estudo é uma criança que coabita com o fumante, visto ser conhecedor de que a exposição desta ao fumo não é recomendável (GREENBERG e col., 1989; JAAKKOLA e JAAKKOLA, 1997). As informações do questionário são, contudo, importantes e podem ser complementadas com medidas biológicas, possibilitando, assim, uma interpretação adequada do contexto da exposição e do controle de fatores ainda não esclarecidos (HOVELL e col., 2000).

1.1.11.5.6 Doenças associadas ao fumo

O fumo é a principal causa de morte nos Estados Unidos. Nesse país, cresce a cada ano o número de mortes atribuídas ao tabaco: 270.000, em 1980; 314.000, em 1982. Durante o período de 1995-1999, o fumo causou uma média anual de 264.087 mortes entre homens e de 178.311 mortes entre mulheres nos Estados Unidos (CDC, 1997, 1999).

No Brasil, ocorrem cerca de 200.000 óbitos por ano atribuíveis ao tabaco (MENEZES, 2004).

Desde as pesquisas de LEVIN e col. (1950) sobre a associação entre câncer de pulmão e fumo, diversos estudos têm sido publicados relacionando a substância a diversas outras doenças.

Em 1956, LOWEL e col., demonstraram que o enfisema pulmonar é uma doença de fumantes.

FLETCHER, em 1959, publicou um estudo demonstrando a relação entre o fumo e o aparecimento de tosse, expectoração mucosa, infecção pulmonar e diminuição da capacidade respiratória.

Em 1964, novamente DOYLE e col., a partir de dados colhidos em Albany e Framingham, nos Estados Unidos, publicaram um importante estudo, provando a relação entre fumo e doença coronariana, estudo que foi endossado por HILL e WYNDER (1974).

Em 1985, SASSON e col. publicaram estudo demonstrando que a nicotina e seu metabólito cotinina podem ser detectados no colo uterino de mulheres fumantes. Ao mesmo tempo, estudos apresentaram evidências dos efeitos do fumo no surgimento de câncer de diversas origens: da cavidade oral, da laringe, da bexiga, do pâncreas, do útero, dos pulmões, do esôfago, do estômago, de mama, do cólon-retos e do colo do útero.

No Brasil, o tabagismo é a causa de 30% da totalidade anual de mortes e, também, um forte coadjuvante no surgimento de doenças cardiovasculares, relacionando-se diretamente com 30% dos infartos agudos do miocárdio, com 25% dos acidentes vasculares cerebrais, sobretudo em mulheres, e com 85% das mortes por doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer (BRASIL, MINISTÉRIO DA SAÚDE, 1998).

1.1.11.5.7 Doenças associadas ao fumo passivo

1.1.11.5.7.1 Tabagismo passivo

Entende-se por tabagismo passivo, também dito involuntário ou ambiental, como a exposição secundária (do não-fumante) à fumaça do cigarro ou a qualquer produto derivado do tabaco. Acredita-se que essa exposição seja equivalente a 1% de 20 cigarros fumados ativamente ao dia (OLIVEIRA e SALES, 2004).

Na exposição ao fumo ambiental, o contato se dá com os olhos, com o epitélio nasal, com a boca e a garganta, com as vias respiratórias e com os alvéolos pulmonares (JAAKKOLA e JAAKKOLA, 1997).

A intensidade da exposição do fumante passivo ao fumo depende de diversos fatores, como a quantidade de cigarros fumados, o tempo de exposição e a ventilação do local. Há relatos de que a taxa de eliminação de nicotina após a exposição a baixos níveis de fumo, como a fumaça de tabaco ambiental, é mais lenta do que a que acontece após a exposição a altos níveis de nicotina, como a proveniente de fumantes ativos. É provável que essa diferença ocorra pela liberação lenta de nicotina depositada em certos tecidos corpóreos, não por diferenças de metabolismo (BENOWITZ, 1996).

1.1.11.5.7.2 Doenças associadas ao tabagismo passivo

Na década de 80, começaram a surgir evidências de que indivíduos que convivem com fumantes também demonstram maior prevalência de doenças

associadas ao fumo. Surgiu, assim, o conceito de “fumante passivo”, que seriam as vítimas sobre as quais se estenderia a nocividade do hábito dos fumantes, devido à sua convivência com estes. Em 1981, HIRAYAMA publicou um estudo demonstrando a associação entre fumo passivo e câncer de pulmão, no qual relatou que esposas não-fumantes de maridos fumantes têm uma probabilidade duas vezes maior de óbito por câncer de pulmão do que esposas de maridos não-fumantes.

A relação entre câncer de pulmão e fumo passivo foi avaliada em diversos estudos. COPAS e SHI (2000) analisaram 37 trabalhos epidemiológicos publicados relacionando fumo passivo e câncer de pulmão e concluíram que o risco de câncer pulmonar em fumantes passivos é 24% maior do que nos não expostos ao fumo.

Estudos indicam uma associação de fumo passivo com doença isquêmica cardíaca, doença aterosclerótica e acidente vascular cerebral (GARLAND e col., 1985; QURESHI e col., 2005).

Existem pesquisas em andamento sobre a relação entre fumo passivo e outras doenças, como o câncer de mama e de útero (SANDLER e col., 1989).

1.1.11.5.8 *Tabagismo na gestação*

A criança é exposta à poluição por tabaco em seu próprio ambiente, a qual pode se iniciar no útero materno e prolongar-se por muitos anos, pela convivência com fumantes em seu próprio lar (RIGATTO, 1984).

Em 1935, já surgiam as primeiras publicações sobre o tema tabagismo e gestação. SONTAG (1935) demonstrou que os batimentos cardíacos fetais poderiam ser alterados pelo hábito de fumar de suas mães.

O tabagismo passivo assume maior importância quando são consideradas as possibilidades de seus efeitos na população infantil. O feto, durante a gestação, sofre efeitos negativos dos agentes químicos mutagênicos do fumo, através da via placentária. Após o nascimento, o lactente permanecerá em contato com o fumo através da fumaça inalada e através do leite materno (RIGATTO, 1984).

O fumo passivo, na gestação, é associado ao baixo peso do neonato e ao aumento da mortalidade infantil. A primeira publicação sobre o assunto foi realizada em 1957 por SIMPSON. Vários estudos posteriores demonstraram uma redução do peso do neonato da ordem de 150g a 250g entre a prole de mulheres que fumaram durante a gestação (STEIN e KLINE, 1983). SHIONO e col. (1986) analisaram 30.596 gestantes, nos Estados Unidos, e concluíram que partos prematuros foram 20% mais comuns em mulheres que fumaram pelo menos um pacote de cigarros ao dia, durante a gestação.

O efeito do baixo peso se relaciona mais a um retardo no crescimento intra-uterino do que ao nascimento prematuro.

Segundo KRÄMER (1987), o fumo é a causa mais importante que interfere no peso dos neonatos em países desenvolvidos. O autor estimou em 5% a redução no peso do recém-nascido em relação a cada pacote de cigarro fumado por dia pela mãe (KRÄMER e col., 1990). O fumo pré-natal atinge o feto de várias maneiras, provocando hipóxia crônica e baixo peso ao nascer. O fumo aumenta a resistência

vascular e diminui transitoriamente o fluxo sanguíneo uterino materno, bem como o fluxo de oxigênio do útero para a placenta (MORROW e col., 1988). Níveis aumentados de carboxihemoglobina são encontrados tanto no sangue materno quanto no do feto quando a mãe fuma durante a gestação, o que pode gerar hipóxia fetal crônica, como evidenciam as taxas elevadas de hematócrito (SOOTHILL e col., 1996). O crescimento intra-uterino retardado tem efeitos importantes no subsequente crescimento e desenvolvimento dessas crianças (HAUG e col., 2000; DUNN e col., 1976). A exposição ao fumo pré-natal pode gerar problemas comportamentais e cognitivos na criança.

É possível que a exposição intra-uterina ao fumo tenha efeitos negativos na função pulmonar medida em recém-nascidos. Da mesma forma, o fumo pode ser um co-fator, associado à tendência genética, a predispor o indivíduo a desenvolver asma precocemente (STICK e col., 1996).

DIFRANZA e col. (2004) relatam, entre as alterações relacionadas ao fumo gestacional, um maior déficit de atenção, distúrbios de hiperatividade, hipertonicidade, tremores, atrasos na habilidade de leitura e de conhecimentos matemáticos e escores mais baixos em testes de coeficiente de inteligência (QI).

1.1.11.5.9 *Exposição passiva ao fumo na infância*

A exposição da criança ao fumo ambiental domiciliar aumenta a incidência de doença do ouvido, asma, sibilos, tosse, produção de secreção catarral, bronquiolite, pneumonia e função pulmonar alterada, assim como pode estar associada com

roncos, hipertrofia de adenóides, tonsilite e dor de garganta (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2005).

SAID e col. (1978) revelam uma incidência maior de tonsilectomias e adenoidectomias em filhos de pais fumantes.

BLAIR e col. (1996) afirmam que, embora existam fatores ainda não esclarecidos na análise dos casos de síndrome de morte súbita infantil, o fumo materno pós-natal mostrou ser importante fator de risco nessa síndrome, havendo uma dose-resposta comprovada (OR 2,08 IC 95% : 1,90-2,21).

FISCHER (1997), em um estudo caso-controle, estabeleceu uma forte relação epidemiológica entre o fumo passivo e o risco de doença meningocócica em crianças.

STRACHAN e COOK (1998) destacam uma relação causal entre pais fumantes e doença aguda e crônica do ouvido médio em crianças. Os autores também relatam que o fumo materno está associado com o aumento da incidência de doença sibilante em crianças de até 6 anos de idade, com razão de chance (*odds ratio*) de 1,31.

CHEN e col. (1986) afirmam que asma e pneumonia são mais comuns durante o primeiro ano de vida de crianças que vivem em casas de fumantes.

DIFRANZA e LEW (1996), em uma metanálise, avaliaram o risco relativo da relação entre fumo passivo e doença do trato respiratório inferior. Os autores encontraram um risco relativo de 1,46 (IC 95% : 1,33-1,60) para crianças menores de 5 anos de idade submetidas ao tabagismo materno. O risco persistiu mesmo com

o controle de fatores como: atopia, aleitamento materno, tamanho da família, ordem de nascimento, peso, idade materna, presença de animais de estimação, raça, sazonalidade e classe social.

STRACHAN e COOK (1997) demonstraram, também, que a exposição ao fumo tanto materno como paterno aumenta o risco de doença respiratória do trato inferior até os 2 anos de idade com um risco relativo de 1,57 (IC 95%: 1,42-1,74) e de 1,29 (IC95%: 1,16-1,44) para outro fumante que tenha contato com a criança que não os pais.

Os mesmos autores apontam que a exposição ao fumo ambiental aumenta tanto a prevalência como a severidade da asma. Alguns estudiosos argumentam que a relação entre fumo ambiental e asma é forte o suficiente para se concluir que a relação é causal, apesar de os mecanismos serem desconhecidos (COOK e STRACHAN, 1997).

COOK e col. (1994), em metanálise avaliando 21 estudos, mostraram um comprometimento de função pulmonar em pacientes expostos ao fumo ambiental, com valores de volume expiratório, forçado no primeiro segundo, reduzido em 1,4% e taxa de fluxo expiratório final reduzido na ordem de 4,3%.

Os efeitos do fumo passivo são mais importantes nos primeiros anos de vida (FERGUSON e HORWOOD, 1985; BAKOULA e col., 1995). As crianças menores passam grande parte do tempo em seus domicílios, conseqüentemente, mais expostas ao fumo ambiental tanto de seus pais, quanto de outras pessoas que, eventualmente, tenham mais contato com elas.

1.1.11.6 Relação entre Fumo Passivo e Doença Atópica

Uma associação de atopia e fumo passivo tem sido relatada na literatura científica (RELOLLE-KAMPCZYK e col., 2002).

Segundo CANTANI e MICERA (2005), a fumaça do cigarro pode ser um desencadeador de doenças respiratórias, inclusive as de caráter alérgico. Dessa forma, em crianças com risco de atopia, o fumo passivo poderia ser visto como um fator adicional à tendência genética para a deflagração dessas doenças. Foi demonstrado que os filhos de pais fumantes têm uma prevalência aumentada de hiper-responsividade brônquica.

A exposição ao fumo ambiental altera a mucosa bronquial, comprometendo a integridade das junções intercelulares e mudando a permeabilidade epitelial. A penetração de alérgenos e de agentes infecciosos pode facilitar o dano dessas células. A fumaça age diretamente no sistema imunológico, gerando uma diminuição do número de macrófagos alveolares e uma conseqüente redução da sua capacidade de iniciar uma resposta imunológica por meio da expressão diminuída das citocinas necessárias à proliferação de linfócitos T (ibid.).

O fumo ativo está associado com o aumento dos níveis séricos de IgE (BURROWS e col., 1981). Em relação ao fumo passivo, vários autores destacam concentrações de IgE maiores em fumantes e em seus filhos, quando comparados a não-fumantes e a sujeitos de grupos de controle (KJELLMANN, 1981; MAGNUSSON, 1986).

Estudos com animais revelam que o fumo é capaz de produzir aumento direto da resposta imunológica linfocitária Th2, com maior expressão de IL-4 e IL-5, e de elevar e prolongar a resposta de IgE (SEYMOR e col., 1997).

Um estudo realizado em ratos expostos concomitantemente a alérgenos e a fumaça de cigarro demonstrou que o fumo induz a produção de IgE alérgeno-específica, enquanto a exposição somente a alérgeno, sem o fumo, não produz um aumento equivalente da resposta alérgica (RUMOLD e col., 2001).

ARSHAD e HIDE (1999), em estudo realizado no Reino Unido e nos Países Bálticos, mostraram associação entre o fumo e alérgenos ambientais intradomiciliares, como poeira doméstica e pelos de gato.

COOK e col. (1994) também concluíram que o fumo dos pais é a fonte mais importante de exposição ao fumo em crianças e que filhos de pais fumantes têm mais doenças atópicas respiratórias. Enfatizaram, ainda, que a fumaça do cigarro seria capaz de provocar asma mesmo em crianças que não têm parentes atópicos.

Estudos epidemiológicos têm documentado evidências de que a prole de pais fumantes sofre mais de doenças atópicas que os filhos de pais não-fumantes e que o fumo é capaz de desencadear ou agravar a asma em um grupo substancial de crianças (TAGER e col., 1983; DIFRANZA e LEW, 1996).

1.1.11.7 Fumo Passivo e Dermatite Atópica

Em relação à DA, alguns estudos vêm tentando demonstrar os efeitos do fumo na sensibilização alérgica e na doença. Em um trabalho de SCHÄFER e col. (1997), 12,6% das mães entrevistadas declararam ter fumado durante a gravidez

e/ou a amamentação. Das crianças expostas ao fumo materno durante a gravidez e/ou amamentação, 33,8% desenvolveram DA, enquanto somente 18,1% das que não foram expostas ao fumo desenvolveram a doença. Os mesmos autores, em 1999, em um estudo retrospectivo realizado na Alemanha com crianças entre 5 e 6 anos de idade, concluíram que o fumo durante a gestação e/ou lactação dobrou o risco de desenvolvimento de DA nessas crianças, filhos de mães fumantes (OR 2,3; IC 95% : 1,3-3,1) (SCHÄFER e col., 1999).

MONTEFORT e col. (1998) e ARSHAD e HIDE (1999), em dois estudos, analisaram a associação de fumo e DA e não encontraram qualquer relação entre os mesmos.

KIMATA (2003) demonstrou que o fumo passivo exacerba a reação papular de teste cutâneo em pacientes com DA. A substância P, um neuropeptídeo, estaria envolvida no aumento da resposta alérgica nesses pacientes. Quando pacientes com DA são submetidos a fumo passivo ambiental, este também, segundo o autor, poderia elevar os níveis plasmáticos de neurotrofinas, incluindo o fator de crescimento de nervos (NGF), o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF), a neurotrofina-3 (NT-3) e a neurotrofina-4 (NT-4). Essas neurotrofinas estão associadas a doenças alérgicas; portanto, indivíduos com DA têm maior expressão das mesmas (ibid., 2005).

1.1.12 Tratamento da Dermatite Atópica

O tratamento da DA não é curativo e se baseia no controle do eczema. A doença malcontrolada tem grande impacto pessoal – físico e psicológico – e social. O tratamento da DA ampara-se nos seguintes princípios: tratamento da inflamação por meio de corticosteróides ou de inibidores da calcineurina tópicos;

restabelecimento da barreira cutânea pela hidratação cutânea, e controle do prurido com o uso de anti-histamínicos.

Uma vez que ainda não existem tratamentos curativos, o controle dos fatores desencadeantes, sejam eles infecções, alérgenos, irritantes ou poluentes, têm um caráter essencial (NICOLIE, 2005).

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Avaliar se o fumo passivo é fator de risco para o agravamento de dermatite atópica em pacientes na faixa etária de 2 a 12 anos.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar se há associação entre o fumo passivo e os níveis de IgE sérica total em pacientes com dermatite atópica.

Avaliar se o fumo passivo é fator gerador de sensibilização a aeroalérgenos e/ou a alérgenos alimentares em pacientes com dermatite atópica.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 População Estudada

A população estudada foi constituída por crianças portadoras de dermatite atópica, na faixa etária entre 2 e 12 anos, atendidas no Setor de Dermatologia Pediátrica do Hospital Universitário de Brasília (HUB) da Universidade de Brasília (UnB), no período de novembro de 2005 a março de 2006.

3.2 Estratégia do Estudo

A estratégia adotada para a realização do estudo foi a concentração da coleta de dados durante o expediente de funcionamento do ambulatório de dermatologia pediátrica no HUB.

A amostra estudada está representada por crianças na faixa etária de 2 a 12 anos presentes à consulta médica naquele ambulatório no período de novembro de 2005 a março de 2006.

Trata-se de um estudo de caso-controle, que buscou analisar evidências de associação entre o fumo passivo e a gravidade da dermatite atópica, os níveis de IgE sérica total e/ou a sensibilização alérgica a aeroalérgenos e a alimentos no grupo estudado.

3.3 Equipe Envolvida no Trabalho

3.3.1 Supervisores

A supervisão da pesquisa coube à autora do estudo, tendo sido convidado para atuar como co-coordenador um médico com prática no diagnóstico e tratamento de pacientes com dermatite atópica.

3.3.2 Entrevistadores: Seleção e Treinamento

Foram selecionados, após entrevista pessoal, dois estudantes terceiranistas da Faculdade de Medicina da Universidade Católica de Brasília para serem entrevistadores.

Com o objetivo de padronizar a aplicação do questionário, fez-se um treinamento com a equipe de pesquisa.

Na primeira parte desse treinamento, realizaram-se palestras sobre o tema do estudo e discussão de artigos científicos em clubes de revista, no período noturno, em um total de 10 horas-aula.

Na segunda parte do treinamento, discutiram-se o questionário e as suas formas de aplicação, com o objetivo de instruir os entrevistadores para usarem uma mesma linguagem no momento da coleta de dados. Houve espaço para o esclarecimento das dúvidas pertinentes ao assunto.

3.4 Identificação e Seleção dos Pacientes para a Amostra

A identificação e a seleção dos pacientes da amostra se deram segundo a técnica de amostragem sistemática (PEREIRA, 2001), tendo-se em vista que a população-alvo se encontrava ordenada com prontuários numerados pela ordem de chegada ao ambulatório de dermatologia pediátrica do HUB, no dia da consulta.

Seguindo essa técnica, o primeiro entrevistador encaminhava os prontuários dos pacientes para uma sala do ambulatório, onde um dos médicos coordenadores da pesquisa analisava a numeração dos prontuários e escolhia os que tinham número ímpar para fazerem parte do estudo.

Após isso, um segundo entrevistador informava aos responsáveis pelas crianças o propósito do estudo e, depois da leitura, aceitação e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, os pacientes eram, enfim, incluídos no estudo (Anexo 2).

Mesmo os pacientes não incluídos na pesquisa, no momento da seleção (prontuários pares), foram examinados e tiveram o direito de realizar a coleta de material para os exames laboratoriais que pudessem ajudar em seu tratamento, além de poderem continuar o seu acompanhamento no ambulatório de dermatologia pediátrica do HUB.

Nos critérios de exclusão, foram consideradas crianças menores de 2 anos de idade, em razão das dificuldades de coleta de material para exames nessa faixa etária, e crianças maiores de 12 anos, visto que a maioria delas já desenvolveu a doença até essa idade (LEUNG e BIEBER, 2003). Também foram excluídos pacientes com diagnóstico de insuficiência renal, por questões fisiopatológicas que

resultam em uma concentração de cotinina urinária, fator que poderia não refletir a sua exposição real ao fumo ambiental (MARBURY e col., 1993).

3.5 Aplicação do Questionário

A avaliação da exposição passiva ao fumo foi realizada por meio da aplicação de um questionário onde, de um modo subjetivo, se obtiveram as informações dos pais dos pacientes ou dos responsáveis por eles sobre o tema da pesquisa (Anexo 3).

As perguntas foram do tipo aberta e fechada, com frases curtas e linguagem simples, e foram aplicadas oralmente. O questionário foi dividido em duas partes: na primeira, foram coletados dados sobre aspectos gerais do paciente e sobre a caracterização da dermatite atópica; na segunda, foram definidos os aspectos relativos à exposição passiva da criança ao fumo (Anexo 3). O fumo no domicílio foi definido pela presença de, pelo menos, um morador fumante no local (GONÇALVES-SILVA e col., 2005).

No âmbito do estudo, determinou-se o grau de exposição passiva ao fumo pelo número de cigarros fumados por dia pelos conviventes em casa (pais, avós, babás e outros), de acordo com as seguintes categorias: 0 cigarros/dia (ausente); de 1 a 10 cigarros/dia (discreta); de 11 a 20 cigarros/dia (moderada); e mais de 20 cigarros/dia (intensa).

3.6 Definição do Diagnóstico de Dermatite Atópica no Grupo Estudado

O diagnóstico de dermatite atópica foi confirmado pelo coordenador e pelo co-coordenador da pesquisa, os quais, ao examinarem os pacientes, desconheciam sua história de fumo passivo. Essas crianças tiveram o seu diagnóstico firmado conforme os critérios de HANIFIN e RAJKA (1980) para a determinação de dermatite atópica, segundo os quais se consideram como portadores de dermatite atópica os pacientes com a presença de pelo menos 3 critérios maiores e 3 critérios menores (Tab. 1).

Para a caracterização da gravidade da doença foram aplicados os critérios de gravidade da dermatite atópica de RAJKA e LANGELAND (1989), que a classificam como leve, moderada e grave (Tab. 2).

3.7 Exames Laboratoriais

3.7.1 Urina

Um biomarcador é desejável quando o objetivo é quantificar a exposição sistêmica de não-fumantes a constituintes do fumo ambiental. A cotinina, o maior metabólito da nicotina, tem sido amplamente usada como um biomarcador para exposição ao fumo.

Após a aplicação do questionário, colheu-se uma amostra de urina de cada paciente estudado, para quantificar a cotinina e a creatinina (anexo 4). A coleta foi realizada pela coordenadora da pesquisa, que não é fumante. De cada paciente colheu-se uma amostra de 20ml de urina em um recipiente coletor descartável

esterilizado (Biotécnica Ind. e Com. de Mat. Hosp. e Laboratoriais Ltda.). Logo após a coleta, o material era vedado com tampa plástica e imediatamente colocado em um recipiente térmico (isopor) com gelo e transportado para o Laboratório Exame de Patologia Clínica. O tempo entre a coleta da urina e sua colocação no congelador oscilou entre um mínimo de 30 minutos e um máximo de 120 minutos, com média de 60 minutos.

Todas as coletas foram realizadas no período vespertino, às terças-feiras, por volta das 17h, após o atendimento dos pacientes no ambulatório de dermatologia pediátrica do HUB. Antes do congelamento, eram separados 4ml de urina da amostra, em tubo de ensaio, para a dosagem de creatinina urinária pelo método enzimático automatizado. O restante do material era congelado à temperatura de -20°C , para dosagem da concentração de cotinina urinária.

O pH da urina colhida era medido antes e depois do congelamento. A presença de pH entre 5 e 8 demonstrava que havia uma preservação adequada da amostra colhida, conforme orientação do fabricante do *kit* de cotinina utilizado.

3.7.1.1 Determinação da Cotinina

A cotinina, o principal biomarcador da nicotina, pode agir como um indicador da exposição a produtos do tabaco em pacientes com exposição passiva ao fumo, fornecendo uma medida bioquímica objetiva da quantidade de fumaça de cigarro inalada por não-fumantes e servindo, assim, para quantificar a exposição passiva ao fumo nos pacientes estudados. Alguns autores correlacionam o nível de cotinina ao de creatinina medidos na mesma amostra de urina. A razão entre a cotinina urinária e

a creatinina urinária torna a relação mais fidedigna entre o nível urinário e o nível sérico da cotinina nos pacientes estudados (FRIED e col., 1995).

A cotinina foi determinada na urina *in vitro* pelo método de imunoensaio enzimático no Laboratório de Patologia Clínica Exame de Brasília, mediante a utilização de um *kit* de imunoensaio enzimático homogêneo para cotinina (*Lin-Zhi International, Inc., Sunnyvale, Califórnia, Estados Unidos*).

As amostras de urina eram descongeladas em temperatura ambiente. Eram pipetadas 20 μ l da amostra de urina de cada paciente em 2 tubos. Após, eram pipetados 20 μ l de cada um dos reagentes do *kit* de cotinina em frascos utilizados nos seguintes padrões: 0, 250, 500, 1.000 e 2.000ng/ml. Havia também um tubo para a avaliação de um controle. Os oito tubos eram, então, transferidos para o aparelho *Cobas Mira Plus* (Roche – Suíça). O aparelho centrifuga o material, constrói uma curva de calibração e lê os resultados dos exames. Estes foram lidos em duplicata.

O método de imunoensaio enzimático para cotinina é baseado na competição entre a cotinina na amostra e a cotinina fixada à glicose 6 fosfato desidrogenase (G6PD) por uma quantidade fixa de anticorpo no reagente. A atividade enzimática diminui após ligar-se ao anticorpo e a concentração na amostra é determinada em termos de sua atividade enzimática. Na ausência de cotinina na amostra, o conjugado cotinina–G6PD liga-se ao anticorpo e a atividade enzimática é inibida. Por outro lado, quando há presença de cotinina na amostra, a droga livre se liga ao anticorpo e o conjugado cotinina–G6PD exibe, então, o máximo da sua atividade. A enzima ativa converte adenina–dinucleotídeo–nicotinamida (NAD) em adenina–dinucleotídeo–nicotinamida hidrogenada (NADH), resultando em uma mudança de absorvância que pode ser medida por espectrofotometria a 340nm, de acordo com a técnica descrita

por RUBSTEIN e col. (1972). O método descrito permite avaliar valores maiores de 25ng/ml com IC de 95%.

Com o objetivo de avaliar a função renal das crianças do estudo, mediu-se a creatinina da amostra urinária e o resultado foi determinado pela razão entre a cotinina e a creatinina urinárias, em nanogramas por mililitros. O valor mínimo para detecção foi de 30ng/ml, de acordo com valores internacionais (HENDERSON e col., 1989).

Os técnicos do laboratório desconheciam a história de fumo passivo dos pacientes cujas amostras foram avaliadas.

3.7.2 Exames de Coleta Sanguínea e Exame Parasitológico de Fezes

Para auxílio diagnóstico e com o objetivo de caracterizar a população estudada em relação à sua sensibilização a alérgenos alimentares e aeroalérgenos, os pacientes foram submetidos a exames sanguíneos laboratoriais (anexo 4).

As amostras eram coletadas na Enfermaria de Cirurgia Pediátrica do HUB. Eram colhidos 5ml de sangue em tubo de vidro simples, fechado com tampa de borracha e colocado em um recipiente próprio refrigerado (“isopor” com gelo). O tubo era, então, imediatamente transportado ao laboratório Medlabor de Brasília, onde era submetido a análise.

Os exames sanguíneos laboratoriais realizados foram: IgE sérica total e IgE sérica específica para aeroalérgenos: poeira doméstica, ácaros (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*) e alimentos: clara e gema de ovo e leite de vaca.

A dosagem de IgE sérica total visava à obtenção de um dado auxiliar no diagnóstico de dermatite atópica nos pacientes estudados, que é um dos critérios menores do diagnóstico de HANIFIN e RAJKA (1980). A avaliação da IgE sérica total foi realizada por quimioluminescência no aparelho ACS-180 (Bayer, Alemanha).

Para a detecção dos níveis de IgE total pela técnica de quimioluminescência, foi necessário o soro do paciente. Quando o exame não foi realizado no mesmo dia, a amostra foi imediatamente estocada a -20°C .

Para a dosagem de IgE total, o aparelho aspirou $30\mu\text{l}$ do soro do paciente em uma cubeta própria. Adicionaram-se ao tubo $450\mu\text{l}$ da fase sólida (anticorpos IgE humanos ligados a partículas magnéticas). Em seguida, acrescentaram-se $100\mu\text{l}$ do reagente (anticorpo anti-IgE humano ligado a éster de acridina). Após agitação, o material foi incubado a 25°C por 30 minutos, para que houvesse a reação. Depois desse período, ocorre uma separação magnética das partículas sólidas ligadas à IgE do paciente, dentro do aparelho. A aferição foi feita pela quantificação de fótons liberados e expressos em Unidades Relativas de Luz (RLU), segundo padrões fornecidos pela Organização Mundial de Saúde. Posteriormente, os valores foram convertidos para Unidades Internacionais (UI) por mililitro e dicotomizados em níveis maiores e menores que 100UI/ml (CASTRO, 1999).

A dosagem de anticorpos IgE específicos para aeroalérgenos (poeira doméstica, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, *Blomia tropicalis*) e para alérgenos alimentares (clara de ovo, gema de ovo e leite de vaca) objetivava avaliar a sensibilização dos pacientes estudados e relacionar os resultados com o fumo passivo. Para a realização da dosagem dos níveis séricos de IgE específica, foi utilizada a técnica de quimioluminescência no aparelho Immulite 2000 (DPC-Medcorp, Estados Unidos). O imunoensaio quimioluminescente é realizado em

dois passos reacionais, baseados numa tecnologia de fase-líquida e esferas revestidas, em que os alérgenos estão ligados a um suporte sólido. O aparelho aspira 50µl de soro do paciente e os incuba a 37°C por 30 minutos, para que a IgE específica possa se ligar a um aminoácido co-polimérico, permitindo, assim, o aumento da quantidade de alérgeno que se liga à matriz. Após o período de incubação, a reação é lavada com uma solução tampão e reincubada por 30 minutos com o conjugado de fosfatase alcalina marcado. Procede-se a mais uma lavagem e o substrato luminogênico (fosfato adamantil dioxetano) é adicionado e incubado à temperatura ambiente por 10 minutos. A quantidade de luz emitida é diretamente proporcional à quantidade de fosfatase alcalina ligada. Os resultados dos anticorpos IgE específicos tiveram seus valores expressos em UI/ml .

Os pacientes eram tidos como sensibilizados se anticorpos IgE-específicos fossem detectados a, pelo menos, um dos alérgenos pesquisados. Utilizaram-se como limite de sensibilização valores iguais a 0,35UI/ml ou maiores, classificados dentro de sete classes: (Classe 0: <0,35UI/ml; Classe I: 0,35-0,7UI/ml; Classe II: 0,7-3,5UI/ml; Classe III: 3,5-17,5UI/ml; Classe IV: 17,5-50UI/ml; Classe V: 50-100UI/ml; Classe VI: >100UI/ml) (KRAMER e col., 2004).

Foram também coletadas duas amostras de fezes dos pacientes para exame parasitológico, com o objetivo de pesquisar a presença de protozoários e/ou de helmintos (métodos: Direto, Rugai, Faust, Hoffman e Baerman-Moraes). As fezes foram colhidas em recipientes plásticos, limpos, com tampa plástica rosqueada, não contendo antissépticos ou preservativos (J. Prolab, São José dos Pinhais, Paraná). A coleta era realizada pelos responsáveis pelas crianças em dois dias seguidos e, posteriormente, esse material era entregue no ambulatório de dermatologia pediátrica do HUB, onde era armazenado sob refrigeração e encaminhado ao laboratório

Medlabor de Brasília. BRESOLIN e ZUCCOLOTTO (2002) destacam que, “como a eliminação de determinados tipos de ovos e larvas de parasitas intestinais é cíclica e um único método de análise não é suficiente para definir a etiologia das parasitoses, recomenda-se o exame de pelo menos duas amostras”. Assim, justifica-se a opção pelas duas amostras de fezes coletadas.

A importância do exame parasitológico de fezes está no fato de que a sua positividade poderia funcionar como fator confundidor para o aumento dos níveis de IgE sérico nos pacientes estudados.

3.8 Ética

O estudo foi submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília (CEP/FS), tendo sido aprovado em novembro de 2005, sob o N° 077/2005 (Anexo 5).

3.9 Análise Estatística

Para a análise dos dados obtidos e a comparação dos dois grupos estudados, empregou-se o sistema SAS (*Statistical Analysis System*, versão 8, 1999).

Com o objetivo de pesquisar a associação entre as variáveis estudadas, utilizaram-se os testes de χ^2 , coeficiente de contingência, teste χ^2 de Mantel-Haenszel e o coeficiente de correlação de Spearman, com a razão de chance (*odds ratio*). Foi considerada significativa uma relação de $p < 0,05$.

4 RESULTADOS

No presente estudo, foram avaliados 78 pacientes com DA, entre 2 e 12 anos de idade, com média e mediana de 7 anos, sendo 53 meninas (68%) e 25 meninos (32%).

4.1 Diagnóstico e classificação da gravidade

Para o diagnóstico da DA, utilizaram-se os critérios de HANIFIN e RAJKA. É necessária a presença de 3 critérios maiores, entre 4 possíveis, e de, pelo menos, 3 critérios menores, entre 23 possíveis. Todos os 78 pacientes estudados apresentaram, pelo menos, 3 critérios maiores e 3 critérios menores para serem incluídos no estudo (Figs. 1 a 4).



FIGURA 1. Paciente com DA em fossa poplíteia



FIGURA 2. Paciente com DA em pernas



FIGURA 3. Paciente com DA em membros



FIGURA 4. Paciente com DA em face

Para se avaliar a **gravidade** da dermatite atópica dos 78 pacientes do estudo, utilizaram-se os critérios de RAJKA e LANGELAND. Do total de pacientes, 38 (48,7%) apresentavam DA leve, 27 (34,6%), DA moderada e 13 (16,7%), DA severa.

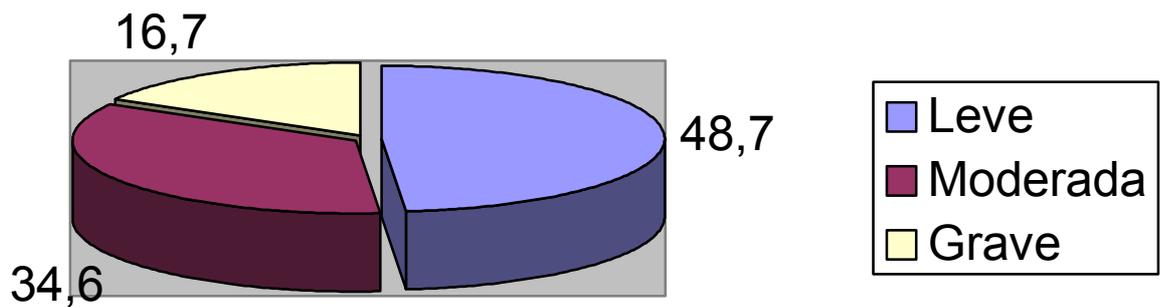


FIGURA 5. Distribuição dos pacientes quanto à gravidade da dermatite atópica (em %)

4.2 Distribuição dos Pacientes em Grupos

Os pacientes foram divididos em dois grupos. O primeiro (**Grupo A**) era composto por 36/78 (46,2%) pacientes **com história de exposição passiva ao fumo** e o segundo (**Grupo B**) era composto por 42/78 (53,8%) pacientes **sem história de exposição passiva ao fumo**.

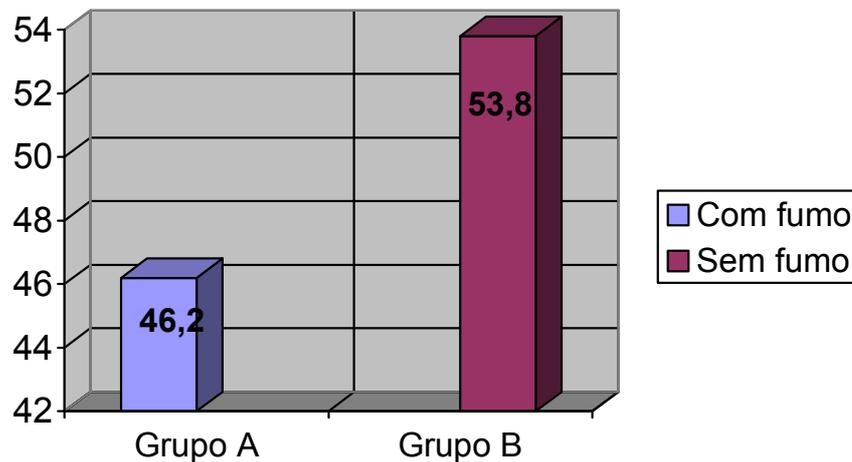


Figura 6. Distribuição dos pacientes quanto à exposição passiva ao fumo (em %)

4.3 Exposição Passiva ao Fumo

4.3.1 Questionário

A exposição passiva da criança ao fumo, constatada por meio de questionário, foi de 36/78 (46,2%) no **Grupo A**. Para tanto, considerou-se a soma do número total de cigarros consumidos por dia por todos os fumantes no domicílio. Segundo informações fornecidas pelos pais e/ou responsáveis quanto à exposição

dos pacientes ao fumo ambiental, estes foram assim classificados: 22/36 (61,1%) apresentavam exposição leve (≤ 10 cigarros por dia); 9/36 (25%) apresentavam exposição moderada (11-20 cigarros por dia) e 5/36 (13,9%) apresentavam exposição intensa (> 20 cigarros por dia).

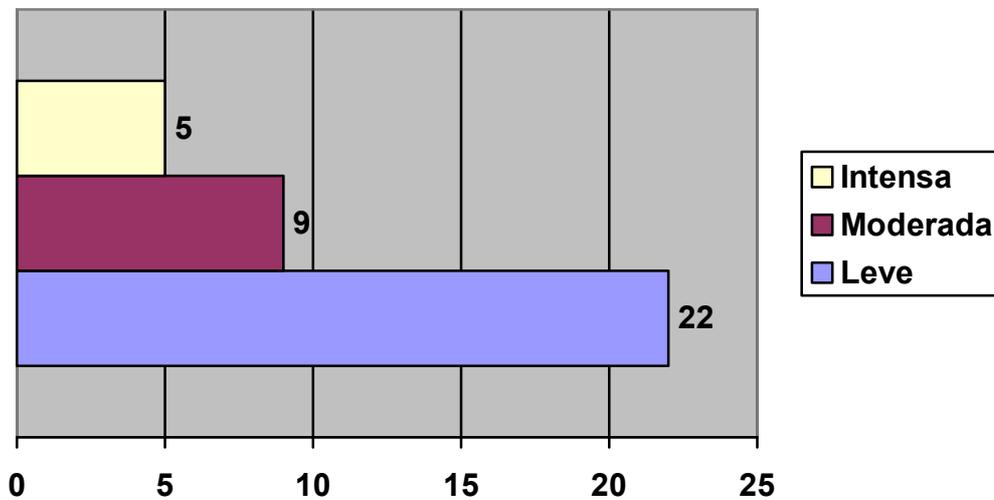


FIGURA 7. Distribuição dos pacientes quanto à intensidade da exposição ao fumo ambiental

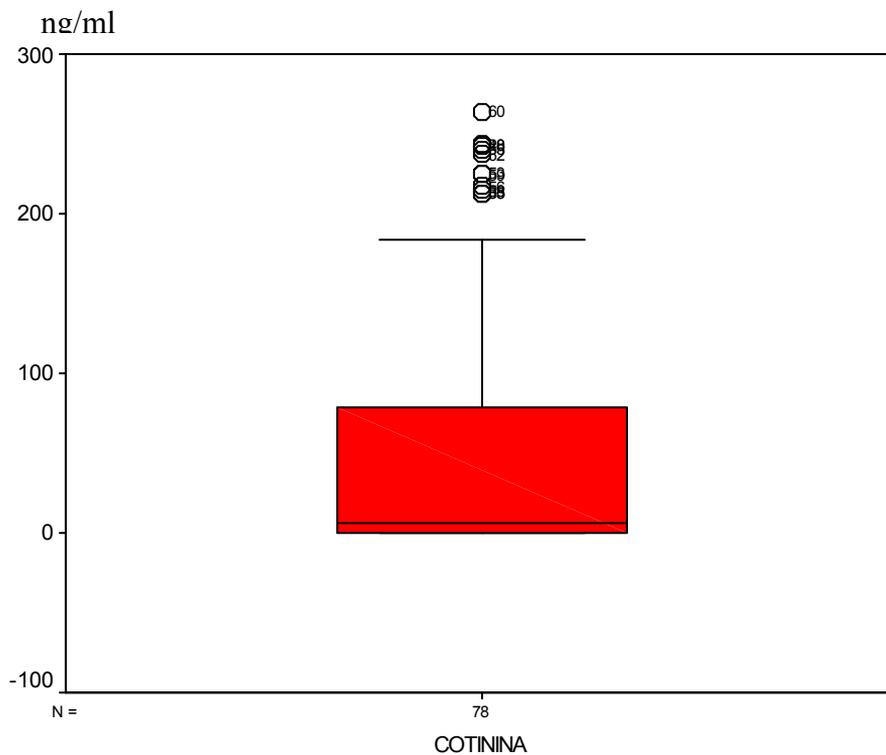
4.3.2 Cotinina/Creatinina Urinária

Com o propósito de realizar uma análise quantitativa da exposição passiva dos pacientes ao fumo, **realizou-se a dosagem da cotinina/creatinina urinária**. Considerou-se significativo, no estudo, o valor de cotinina ajustada para creatinina **maior ou igual a 30ng/ml**.

Os valores encontrados para cotinina/creatinina urinária nos 78 pacientes variaram entre zero (0) e 263,9ng/ml, como mostra o Gráfico 1. Entre esses

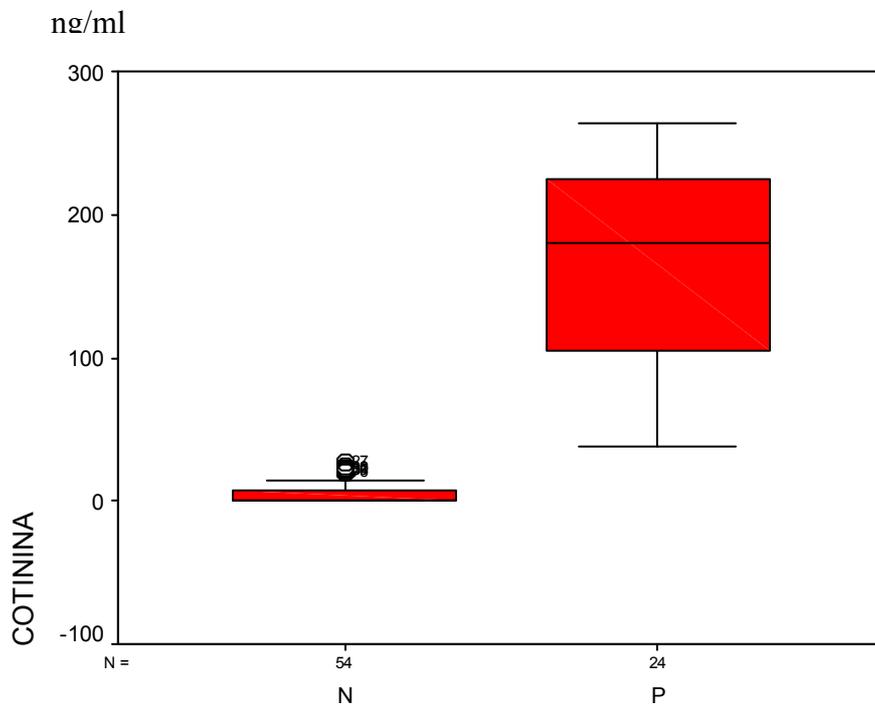
pacientes, 12/36 (33,3%) apresentaram níveis de cotinina/creatinina negativos, apesar de relatarem exposição passiva ao fumo, enquanto 3/42 (7,1%) apresentaram cotinina/creatinina urinária positiva, apesar de negarem exposição passiva ao fumo.

GRÁFICO 1 – Distribuição dos níveis de cotinina/creatinina urinária nos pacientes estudados (n=78)



Como mostra o Gráfico 2, do total de pacientes, 24/78 (30,8%) mostraram valores de cotinina/creatinina urinária positivos e 54/78 (69,2%) apresentaram níveis de cotinina/creatinina negativos.

GRÁFICO 2 – Distribuição dos pacientes quanto à positividade dos níveis de cotinina/creatinina urinária



Quando relacionados os valores obtidos para fumo passivo pelo questionário e pela medição dos níveis de cotinina/creatinina urinária, observou-se uma concordância significativa entre os resultados ($p < 0,0001$). Esse resultado demonstra a veracidade das informações obtidas a respeito da exposição passiva ao fumo por meio de questionário, confirmada pelos níveis de cotinina/creatinina urinária (Tab. 4).

TABELA 4 – Presença de fumo passivo de acordo com questionário e com níveis de cotinina/creatinina urinária

Questionário/Cotinina	Cotinina/Creatinina \geq 30	Cotinina/Creatinina $<$ 30	Total
Grupo A	21	15	36
Grupo B	3	39	42
Total	24	54	78

P<0,0001

No **Grupo A**, 15/36 (41,7%) dos pacientes apresentaram história de exposição passiva ao fumo por meio do questionário, mas níveis de cotinina/creatinina urinária negativos. Por outro lado, no **Grupo B**, 3/42 (7,1%) dos pacientes negaram a presença de fumo ambiental pelo questionário, mas apresentaram níveis de cotinina/creatinina urinária positivos (\geq 30ng/ml).,

4.4 Origem do Fumo Ambiental

Quanto à origem do fumo ambiental, em 21 dos 36 casos pesquisados (58,3%), o pai era o fumante; em 6 dos 36 (16,7%), os avós eram os que fumavam; em 4 dos 36 (11,1%), a mãe; em 4 dos 36 (11,1%), ambos os pais fumavam; em 1 dos casos dentre os 36 (2,8%), o fumante era o tio.

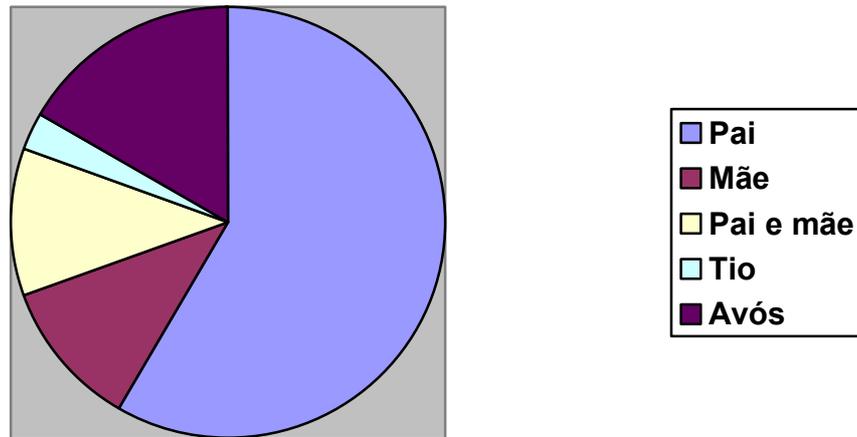


FIGURA 8. Origem do fumo passivo domiciliar

4.5 Avaliação do Fumo Passivo em Relação à Gravidade da DA

Não foi observada uma associação entre a exposição passiva ao fumo e a gravidade da DA, seja pela medida subjetiva, mediante o questionário ($p=0,64$), seja pela medida objetiva, pela dosagem de cotinina/creatinina urinária ($p=0,94$).

TABELA 5 – Correlação entre fumo passivo por questionário e gravidade da DA

Gravidade da DA	Grupo A	Grupo B	Total
Leve	20	19	39
Moderada	11	15	26
Grave	5	8	13

p=0,64

TABELA 6 – Correlação entre fumo passivo por cotinina/creatinina urinária e gravidade da DA

Gravidade da DA	Cotina/Creatinina \geq 30	Cotina/Creatinina<30	Total
Leve	12	27	39
Moderada	9	17	26
Grave	4	9	13

p=0,94

4.6 Avaliação do Nível de IgE Sérica Total

Nos pacientes estudados, 56/78 (71,8%) apresentaram nível de IgE sérica total elevado (>100UI/ml), atingindo níveis até 11.983,50UI/ml, como demonstrado na Fig. 9.

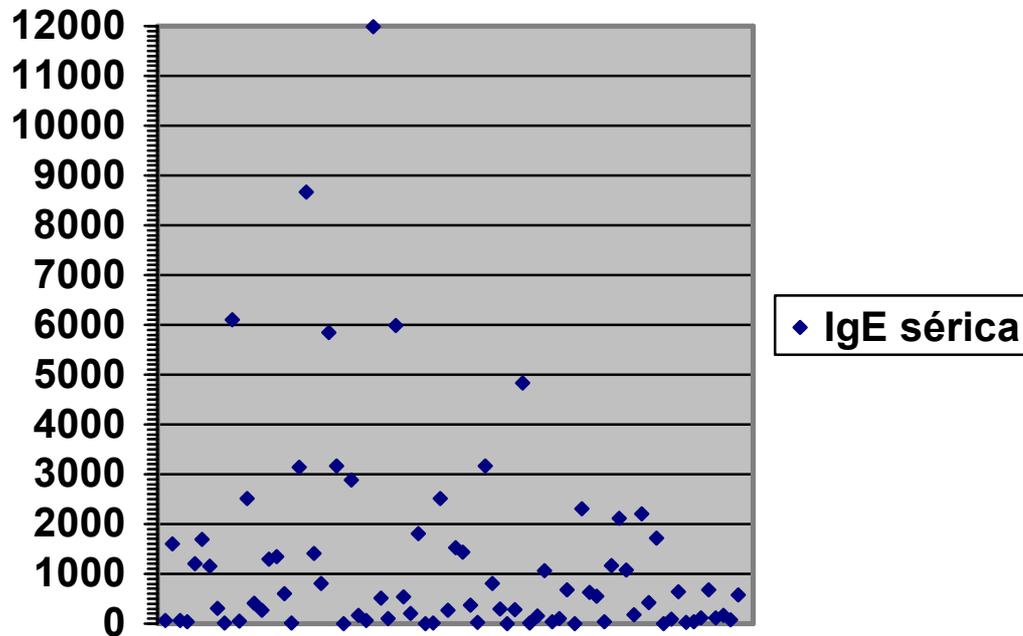
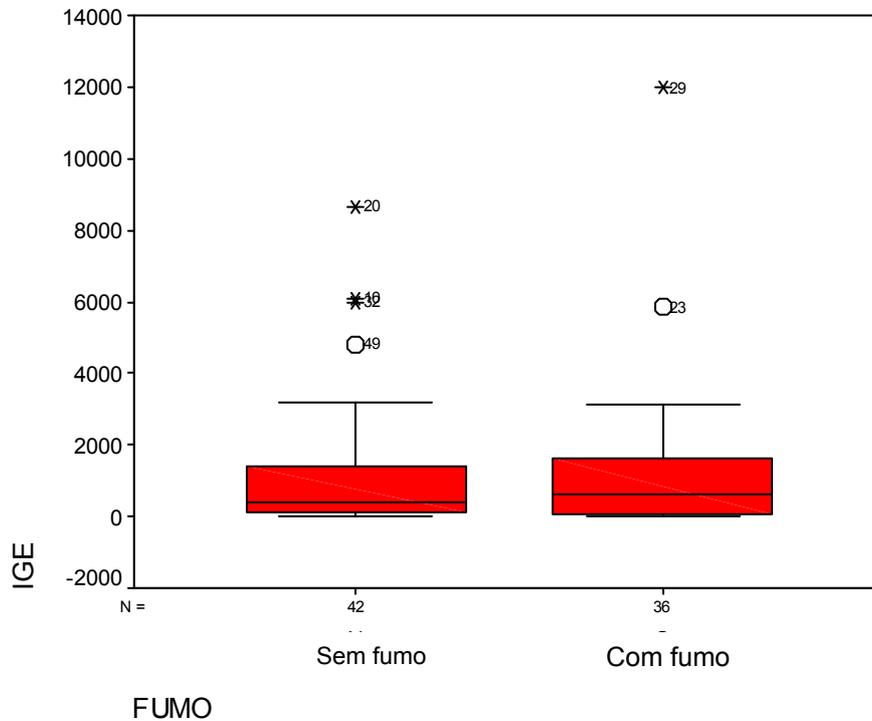


FIGURA 9. Valores de IgE total nos pacientes com DA (n=78)

4.7 Avaliação da Associação entre Fumo Passivo e Nível de IgE Sérica Total

Não foi encontrada associação entre a presença de fumo ambiental e o nível de IgE sérica total, demonstrando que a presença de fumo passivo no Grupo A não foi capaz de aumentar o nível de IgE desses pacientes. Os níveis de IgE não foram influenciados pelo fumo passivo ($p=0,67$).

GRÁFICO 3 – Relação entre a presença de fumo passivo e nível de IgE sérica (UI/ml) em grupos de fumantes passivos x não-fumantes passivos(N=78)



p=0,67

4.8 Avaliação da Associação entre Fumo Passivo e Sensibilização a Aeroalérgenos

Do total de pacientes avaliados, 55/78 (70,5%) apresentaram anticorpos IgE-específicos para aeroalérgenos. Desses, 50/78 (64,1%) demonstraram sensibilidade a poeira doméstica, e 55/78 (70,5%), aos ácaros testados, sendo 51/78 (65,4%) a *Dermatophagoides farinae*, 51/78 (65,4%) a *Dermatophagoides pteronyssinus* e 40/78 (51,3%) a *Blomia tropicalis*.

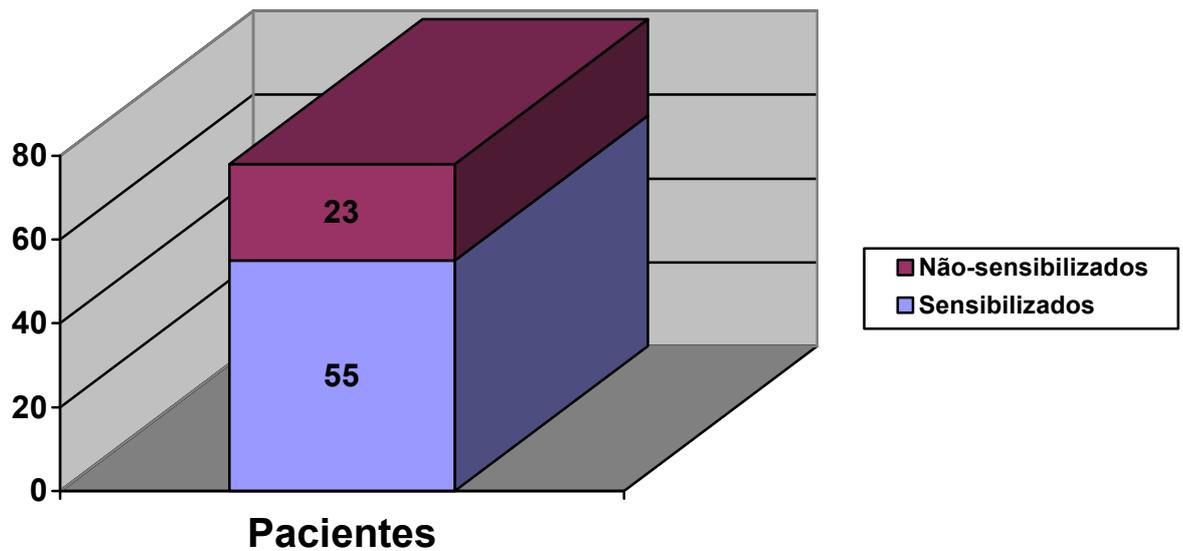


FIGURA 10. Distribuição da sensibilização a aeroalérgenos (n=78)

Entretanto, a presença de fumo passivo ambiental (**Grupo A**) medida por questionário não mostrou correlação com uma maior produção de anticorpos IgE-específicos para aeroalérgenos ($p=0,49$).

TABELA 7 – Avaliação da sensibilização a aeroalérgenos nos pacientes estudados por meio de questionário (n=78)

Sensibilização	Sensibilizados	Não-sensibilizados	Total
Grupo A	24	12	36
Grupo B	31	11	42

$p=0,49$

Quando a exposição a fumo ambiental foi avaliada pela medição objetiva (cotinina/creatinina urinária), também não houve associação entre o fumo passivo e a sensibilização aeroalérgica ($p=0,39$). Dessa forma, o fumo passivo não influenciou a sensibilização dos pacientes com DA em relação a aeroalérgenos.

TABELA 8 – Avaliação da sensibilização a aeroalérgenos nos pacientes estudados por meio de cotinina/creatinina urinária (n=78)

Sensibilização	Sensibilizados	Não-sensibilizados	Total
Cotinina/creatinina ≥ 30	14	10	24
Cotinina/creatinina <30	39	15	54

$p=0,39$

4.9 Avaliação da Associação entre Fumo Passivo e Sensibilização a Alérgenos Alimentares

Do total de pacientes avaliados, 33/78 (42,3%) apresentaram anticorpos IgE-específicos para alérgenos alimentares. Desses, 32/78 (41%) demonstraram sensibilização a ovo, sendo 32/78 (41%) a clara e 21/78 (26,9%) a gema do ovo e também 21/78 (26,9%) apresentaram positividade para leite de vaca.

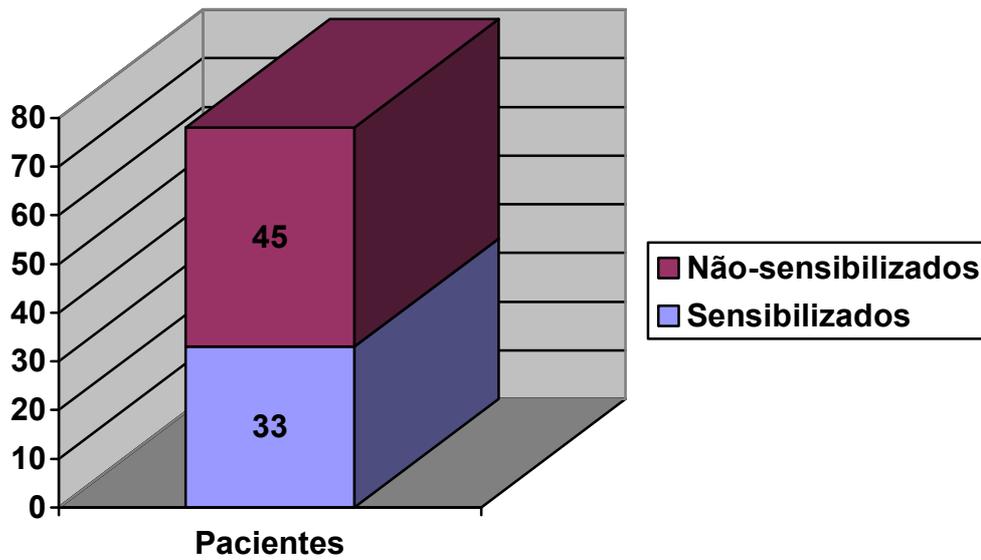


FIGURA 11. Distribuição da sensibilização a alimentos (n=78)

Em relação aos alérgenos alimentares, não foi encontrada associação entre a presença de sensibilidade e a exposição passiva ao fumo, definida por questionário ($p=0,30$).

TABELA 9 – Avaliação da sensibilização a alérgenos alimentares nos pacientes estudados por meio de questionário (n=78)

Sensibilização	Sensibilizados	Não sensibilizado	Total
Grupo A	13	23	36
Grupo B	20	22	42

$p=0,30$

No que diz respeito à associação entre a sensibilidade alimentar e a presença de fumo passivo, utilizando-se como referência os valores da cotinina/creatinina urinária, não foi encontrada relação estatisticamente significativa. Entretanto, houve uma tendência à uma maior sensibilização alimentar em crianças expostas ao fumo passivo (cotinina/creatinina $\geq 30\text{ng/ml}$), em comparação ao grupo não-exposto (cotinina/creatinina $\geq 30\text{ng/ml}$) ($p=0,079$).

TABELA 10 – Avaliação da sensibilização a alérgenos alimentares nos pacientes estudados por meio de cotinina/creatinina urinária (n=78)

Sensibilização	Sensibilizados	Não-sensibilizados	Total
Cotinina/creatinina $\geq 30\text{ng/ml}$	17	7	24
Cotinina/creatinina $< 30\text{ng/ml}$	26	28	54

$p=0,079$

Contudo, quando a relação entre fumo ambiental medido por cotinina/creatinina urinária e sensibilização a alérgenos alimentares foi avaliada pelo cálculo da razão de chance (*odds ratio*), observou-se que os pacientes com cotinina/creatinina $\geq 30\text{ng/ml}$ apresentaram uma **maior sensibilização** a alérgenos alimentares (OR 1,31 ,IC 95%: 0,77-2,26) do que os pacientes com cotinina/creatinina $< 30\text{ng/ml}$.

5 DISCUSSÃO

A exposição ao fumo passivo foi considerada, no passado, como um problema de menor importância, principalmente, quando comparado ao do fumo ativo. Contudo, para crianças, o fumo ambiental é impossível de ser evitado, razão pela qual elas são potenciais vítimas dos efeitos nocivos do tabaco, quando convivem com fumantes. Essa constatação é corroborada por BASCOM (1996) em uma ampla revisão sobre poluentes ambientais e fumo. O autor relata que 40% das crianças têm, pelo menos, um fumante em casa.

Estudos sobre as doenças atópicas também demonstram que essas patologias são comuns, com uma incidência crescente em todo o mundo (LEUNG e BIEBER, 2003). Diversos fatores, particularmente os ambientais, são relacionados ao aumento da incidência da doença. Estudos correlacionando a presença de fumo passivo e dermatite atópica são raros, sendo **inéditos em nosso meio. A associação entre o fumo passivo e a gravidade da DA nunca foi estudada** e, por isso mesmo, precisa ser mais pesquisada, para ser mais bem-entendida. A realização de um estudo com crianças com dermatite atópica expostas ao fumo passivo poderia esclarecer se o tabaco é um fator de agravamento da DA.

Com esse intuito, realizou-se uma pesquisa com 78 crianças com DA atendidas no Setor de Dermatologia Pediátrica do HUB. A **faixa etária** dos pacientes do **presente estudo** variou de 2 a 12 anos, com média de 7 anos. A DA é uma doença predominantemente infantil, sendo a patologia cutânea mais comum em crianças com menos de 11 anos de idade (CHARMAN e WILLIAMS, 2002; SU e col., 1997). Por essa razão, essa foi a faixa etária estudada **nesta investigação**, pois concentra a quase totalidade dos pacientes com DA. Alguns autores enfatizam,

inclusive, que mais de dois terços dos pacientes manifestam os sintomas da doença no seu primeiro ano de vida e que as lesões aparecem em aproximadamente 85% a 90% dos pacientes até os cinco anos de idade (EIGENMANN e col., 1998; LEUNG e BIEBER, 2003).

Como citado por LEVY e col. (2003), a maioria dos pacientes mostra melhora da dermatite atópica até o início da adolescência. VICKERS (1990), em um estudo prospectivo com pacientes ambulatoriais, relata a remissão da doença em 92% dos pacientes até os 10 anos de idade. SIMPSON e HANIFIN (2006) destacam que as taxas de remissão até a adolescência seriam mais modestas, variando de 40% a 80%.

Sabe-se que a prevalência da DA em adultos é pequena. NALEWAY e col. (2003), em estudo realizado nos Estados Unidos, relatam uma prevalência de 0,3% de pacientes com DA na idade adulta, enquanto LEUNG E BIEBER (2003) descrevem a prevalência da DA como sendo de 1% a 3% em adultos. Em um estudo brasileiro, COLGHI (2005) revela uma prevalência de DA em adultos de 2% a 7%.

O **diagnóstico clínico** de dermatite atópica, nos 78 pacientes estudados, foi realizado de acordo com os critérios diagnósticos de HANIFIN e RAJKA (1980). Todos os 78 pacientes do **presente estudo** apresentaram, pelo menos, 3 critérios maiores e 3 critérios menores para serem incluídos na pesquisa, sendo os mais comuns: o prurido, a distribuição típica das lesões, a presença de dermatite crônica ou intermitente e a xerose cutânea. Utilizamos o referido critério para o diagnóstico de DA em todos os pacientes, pela sua aceitação na literatura científica mundial e por seu grau de sensibilidade e especificidade. WILLIAMS e col. (1994) atribuíram uma sensibilidade de 93% e uma especificidade de 78% aos critérios de HANIFIN e RAJKA, quando os exames foram realizados por um médico com experiência.

Realizado o diagnóstico de DA, todos os pacientes foram avaliados quanto à **gravidade** de suas manifestações clínicas. Para tanto, foi utilizado como referência o critério de gravidade da DA de RAJKA e LANGELAND (1989). Do total de 78 pacientes, 38 apresentaram o diagnóstico de dermatite atópica leve, 27, de DA moderada e 13, de dermatite atópica severa. Elegemos, para a classificação da gravidade, os critérios de RAJKA e LANGELAND, devido a sua fácil aplicação, a sua simplicidade e a sua validade, independentemente de o paciente apresentar-se sob terapia medicamentosa. Esses aspectos positivos foram citados por RAJKA e LANGELAND quando da publicação dos seus critérios. Segundo MAHÉ (2005), os critérios de RAJKA e LANGELAND são simples e adequados para estudos epidemiológicos em DA.

Com o objetivo de relacionar a **gravidade da DA com a presença de fumo passivo**, os pacientes portadores de dermatite atópica foram divididos em dois grupos: **Grupo A**, em que **apresentavam exposição passiva ao fumo**, e **Grupo B**, em que **não apresentavam exposição passiva ao fumo**.

Para avaliar a **presença de fumo passivo**, foram utilizadas as informações fornecidas pelos pais ou responsáveis pelas crianças, por meio de um **questionário** e da dosagem do nível urinário do principal metabólito da nicotina, a **cotina**.

A prevalência de fumo passivo, aferida por intermédio desse instrumento, foi de 36/78 (46,1%) no **Grupo A**.

O questionário sobre tabagismo, embora tenha apresentado limitações, mostrou ser uma ferramenta útil na coleta de dados sobre fumo passivo em relação aos pacientes estudados. A exposição citada a um número de cigarros pode não refletir a real absorção de fumo ambiental pelas crianças. Entre os diversos fatores a serem considerados estão: a proximidade da criança em relação ao fumante, o

número de horas que ela e o fumante passam no ambiente domiciliar, o tamanho e a ventilação dos cômodos do local. Essa visão é corroborada por diversos autores. LABRECQUE (1989) e JARVIS e col. (1992) argumentam que estudos avaliando os efeitos do fumo passivo em crianças têm utilizado os questionários como base para quantificar a exposição ambiental à fumaça do cigarro. Entretanto, a imprecisão dos instrumentos como meios para quantificar essa exposição fez com que um número crescente de estudos incorporasse um biomarcador, principalmente a cotinina, como uma medida objetiva de fumo. Por esse motivo, a combinação de um questionário e de um biomarcador foi utilizada **no presente estudo**, possibilitando uma avaliação mais fidedigna da exposição de crianças ao fumo ambiental.

Um aspecto limitante a respeito dos questionários na avaliação do fumo passivo está no fato de que as perguntas requerem do entrevistado que se lembre das informações que estão sendo prestadas a respeito do fumo, o que pode gerar respostas não muito fidedignas. Um outro fator limitante do questionário é a subjetividade das informações obtidas, pois se sabe que, em muitas situações, há uma supervalorização ou subvalorização do hábito de fumar do cônjuge ou companheiro por parte de quem responde o questionário. A confiabilidade das informações sobre o fumo obtidas de um dos pais sobre o comportamento de fumante do parceiro(a) é discutida por KULIG e col. (1999), que também relatam a falta de consciência dos informantes a respeito da exposição passiva da criança ao fumo e a dificuldade de se quantificar adequadamente a história dessa exposição.

CHAN e col. (1995) destacam que os questionários, há muito, têm sido considerados convenientes, não-invasivos, mas de pouca acurácia na estimativa da exposição ao fumo. Segundo JAAKKOLA e JAAKKOLA (1997), a vantagem dos questionários na avaliação da exposição ao fumo ambiental está nos seguintes

fatores: 1) eles podem fornecer informação detalhada da intensidade da exposição ao fumo ambiental; 2) podem propiciar informações retrospectivamente, quando não é mais possível fazer medições da concentração de biomarcadores ou dos poluentes do fumo no ambiente; 3) permitem obter informações sobre exposição a longo prazo, a qual é relevante para muitos efeitos do fumo sobre a saúde; 5) são os métodos de menor custo para se obter informação sobre a exposição ao fumo, além de serem adequados para estudos com grandes amostras. Por outro lado, apresentam aspectos negativos, como: 1) falta de uma padronização para validar os questionários que seja aceita universalmente; 2) possibilidade de erro devido à incapacidade dos entrevistados de se lembrar da exposição pregressa ao fumo de forma precisa e 3) resposta falsa intencional sobre a exposição ao fumo. Os autores relatam que medições de poluentes no ambiente e biomarcadores de fluidos corpóreos, como a cotinina, refletem a exposição ao fumo ambiental de curto prazo. Apesar disso, argumentam que as medidas de poluentes ambientais e de biomarcadores de fluidos corpóreos mostram boa concordância com os questionários.

Um outro aspecto negativo destacado pelos autores é o fato de questionários avaliarem apenas a exposição intradomiciliar, ignorando outras situações que, embora possam ser mais raras, podem ocorrer. Além disso, os questionários também seriam limitados em situações em que os pais são fumantes intermitentes. COOK e col. (1994), após analisarem exposição ao fumo passivo de 4.043 pré-escolares e escolares de 5 a 7 anos, afirmam que o fumo dos pais é a fonte mais importante de exposição passiva ao fumo em crianças e que existe uma clara relação dose-resposta entre o questionário e o número de cigarros fumados por dia.

Devido às limitações dos questionários, opta-se, normalmente, por associar um biomarcador da nicotina, no caso, a cotinina urinária, como forma de quantificação da exposição dos pacientes ao fumo passivo, **como foi realizado nesta pesquisa**. BENOWITZ (1996) defende que um biomarcador é desejável em estudos de quantificação da exposição de não-fumantes ao fumo ambiental, porque os questionários são imprecisos, não avaliando de forma adequada a proximidade dos fumantes aos fumantes passivos ou a ventilação dos cômodos do domicílio.

No **presente estudo**, optamos por realizar a dosagem da **cotinina** através da urina, pela facilidade da coleta, pelo caráter não-invasivo e pelo custo mais acessível.

A intensidade da exposição passiva ao fumo apresenta uma boa correlação dose-resposta com o nível de cotinina pesquisado. Essa relação é descrita por WINKELSTEIN e col. (1997), que afirmam que crianças vivendo em uma casa onde há um fumante têm, em média, 5 vezes mais cotinina na urina do que crianças vivendo em casas sem fumantes, e que crianças morando com mais de um fumante têm níveis 4 vezes maiores de cotinina urinária do que crianças habitando com um só fumante.

Na metodologia utilizada no **presente estudo**, os pacientes tiveram a urina coletada em uma amostra. A realização de pelo menos duas coletas de urina para dosagem de cotinina asseguraria uma avaliação mais acurada do grau de exposição dos pacientes ao fumo ambiental, como proposto por PETERSON e col. (1997).

Esses autores acompanharam um grupo de coorte de crianças até os dois anos de idade e concluíram, após realizarem dosagens seriadas de cotinina urinária, que uma dosagem não seria suficiente para refletir a realidade da exposição ao fumo da criança, tendo em vista que os resultados refletem somente a exposição ao

fumo nos últimos dias. Sugeriram, inclusive, a importância de outras fontes de exposição da criança ao fumo, como em seus deslocamentos e visitas a outros familiares fumantes ou a não-familiares que fumam. Embora aceitemos os argumentos dos autores, é interessante observar que, apesar de uma única coleta de cotinina ser um fator limitante, são raros os estudos em que a avaliação da cotinina urinária tenha se baseado em mais de uma coleta. Além disto, **nesse estudo**, procuramos diminuir as limitações de ter realizado somente uma coleta de urina com o detalhamento da exposição passiva ao fumo obtido pelo questionário.

Na dosagem da cotinina urinária, utilizamos o método de imunoenensaio enzimático. Métodos como radioimunoensaio e cromatografia a gás com espectrometria são mais sensíveis e específicos. A sensibilidade desses métodos chega a 0,1ng/ml. Contudo, em nosso meio, não havia condições técnicas para a realização da dosagem de cotinina pelos métodos de radioimunoensaio e cromatografia a gás com espectrofotometria. Por ser 25 ng/ml o limite de sensibilidade do método de imunoenensaio enzimático utilizado, valores inferiores a este não puderam ser avaliados. Dessa forma, pelo método de imunoenensaio enzimático utilizado, valores de cotinina urinária menores que 25ng/ml não puderam ser analisados. De acordo com HENDERSON e col. (1989) e com EHRLICH e col. (1992), para valores ajustados pela creatinina, os valores-limite da cotinina urinária para indivíduos expostos e não-expostos ao fumo é de 30ng/ml. O ajuste dos níveis de cotinina para os níveis de creatinina urinária tem como finalidade ajustar os valores obtidos para a concentração urinária de cada indivíduo analisado. Neste estudo, tomamos, então, o valor de cotinina urinária ajustada para creatinina de 30ng/ml com valor de corte (*cut off*).

DELL'ORCO e col. (1995) relatam que são encontrados nas crianças, às segundas-feiras, níveis mais altos de cotinina do que nos outros dias da semana, o que pode significar que elas passem mais tempo com seus pais ou responsáveis fumantes nos finais de semana, ocorrendo, pois, mais oportunidade de se exporem ao fumo em casa. **Nesse estudo**, com o objetivo de evitar a presença desse viés, as coletas foram realizadas sempre às terças-feiras, à tarde. Sendo assim, todos os pacientes tiveram sua exposição ao fumo ambiental avaliada dois dias após o término do final de semana.

Obtivemos, para o **presente trabalho**, uma concordância bastante significativa entre as informações sobre a presença de fumo relatadas no questionário e os níveis de cotinina/creatinina urinária obtidos ($p < 0,0001$). Esse resultado demonstra que os dados fornecidos pelos pais ou responsáveis pelas crianças estudadas eram fidedignos, quando confrontados com os resultados da cotinina/ creatinina urinária.

No **Grupo A**, 15/36 (41,7%) dos pacientes **com história de exposição passiva** ao fumo apresentaram dosagem de cotinina/creatinina urinária negativa. Esse dado pode se justificar pela limitação da técnica laboratorial utilizada, como mencionado anteriormente; pela exposição intermitente ao fumo; por fatores ambientais, como uma adequada ventilação do domicílio; por menos contato direto com o fumante, por exemplo, o pai fumante fora de casa.

Alguns pais ou responsáveis fumantes referiram atividades ao ar livre no final de semana, como ida à missa, a cultos religiosos e a passeios com os pacientes, o que poderia ter diminuído a exposição das crianças ao fumo passivo e alterado o nível de cotinina avaliado. Os achados encontrados estão de acordo com um estudo de WINKELSTEIN e col. (1997), que declaram que muitos pais fumantes reduzem a

exposição de suas crianças ao fumo alterando seus hábitos, como fumar em outro cômodo do domicílio ou fora de casa, abrir as janelas quando fumam ou diminuir o número de cigarros fumados. Contudo, os autores não encontraram níveis mais baixos de cotinina associados a esses procedimentos, exceto o hábito de fumar fora de casa.

No presente trabalho, somente 3/42 (7,1%) dos pacientes do **Grupo B** negaram a presença de fumo ambiental, mas apresentaram níveis de cotinina/creatinina urinária positivos ($\geq 30\text{ng/ml}$). Tais dados podem estar baseados em informação falsa, devido ao estigma de o fumo estar associado a efeitos prejudiciais à saúde, o que é de amplo conhecimento pelas campanhas antitabagistas veiculadas por meios de comunicação e pelo receio de repreensão por parte dos profissionais de saúde. Esse achado se assemelha aos relatados na literatura, em que HALEY e col. (1983) dizem que negar e minimizar a extensão do fumo são práticas comuns entre pacientes e responsáveis. COULTAS e col. (1987) também afirmam que a diferença entre informações de questionário e nível de cotinina urinária pode ocorrer por omissão de dados pelos pais ou pelo contato ocasional com fumante nos dias precedentes à coleta da amostra para exame. Podemos aventar uma outra possibilidade – a exposição extradomiciliar e situações especiais, como a presença de visitantes fumantes no domicílio, as quais podem, eventualmente, elevar o nível de cotinina. Tais achados também foram encontrados por COULTAS e col. (1987) no mesmo estudo anteriormente referido, que também enfatizam a importância da exposição ao fumo extradomiciliar, afirmando que, independentemente da idade, 1/3 dos indivíduos com exposição ao fumo extradomiciliar tem níveis de cotinina positivos.

Dos 36 pacientes com **história de exposição passiva ao fumo (Grupo A)**, 22 (61%) referiram intensidade leve. Desses, 10/22 (45,4%) apresentaram cotinina/creatinina urinária positiva ($\geq 30\text{ng/ml}$). Dos 9 pacientes que declararam exposição moderada ao fumo, 8/9 (88,9%) tinham cotinina/creatinina urinária acima de 30ng/ml ; dos 5 que referiram exposição intensa, 5/5 (100%) apresentaram cotinina/creatinina urinária positiva. Como discutido anteriormente, os achados desse **estudo** demonstram uma relação dose–resposta entre a quantidade de cigarros consumidos no ambiente e a dosagem de cotinina/creatinina urinária. Semelhantemente a nossa pesquisa, CHILMONCZYK e col. (1993), em estudo publicado em 1993, relatam uma relação dose–resposta entre o número de cigarros e a cotinina urinária.

Sobre a origem do fumo ambiental para os 36 pacientes com história de exposição passiva ao fumo (**Grupo A**), ocorreu a presença de fumo materno somente em 8/36 (22,2%) dos casos. Contudo, 6/8 (75%) desses pacientes apresentaram nível elevado de cotinina/creatinina urinária ($38,4\text{ng/ml}$ a 217ng/ml). Apesar da menor frequência de mães fumantes, a positividade desse achado demonstra a importância do fumo materno na exposição de crianças ao fumo passivo. O fumo paterno foi mais comum que o materno, numa proporção de 25:8, respectivamente (incluindo os pais do grupo em que ambos os progenitores são fumantes, ou seja, 4 casos). Em 12/25 (48%) das crianças com pai fumante, o nível de cotinina/creatinina urinária foi elevado (72ng/ml a $263,9\text{ng/ml}$). Esses resultados demonstram que o fumo paterno é mais comum, contudo, o fumo materno é mais importante em relação à exposição da criança ao fumo passivo. Além disso, em 4/25 (16%) dos casos, o pai encontrava-se em contato constante com as crianças, por ser os cuidador. Esse achado se deve a um fator socioeconômico importante, não citado

em outros estudos: o **desemprego**. No Distrito Federal (Brasil), onde foi realizada **essa pesquisa**, de acordo com a Secretaria do Trabalho do DF, o índice de desemprego geral é de 17,8% (dado referente a dezembro de 2005). Nas regiões administrativas de menor renda, de onde procede a maioria de nossos pacientes, os níveis de desemprego atingem 22,2% da população economicamente ativa (SECRETARIA DO TRABALHO DO DISTRITO FEDERAL, 2006).

O aspecto socioeconômico foi pesquisado por GONÇALVES-SILVA e col. (2005) em estudo sobre prevalência e determinantes da exposição ao tabagismo familiar, realizado no Mato Grosso (Brasil). Os autores relatam que existe uma tendência linear inversa entre a prevalência do tabagismo domiciliar e a renda mensal *per capita* da família, porém, não fazem referência ao desemprego.

DELL'ORCO e col. (1995) citam que existe uma prevalência maior de crianças fumantes passivas devido ao fumo paterno do que devido ao fumo materno, **dado semelhante ao encontrado neste estudo**.

Por outro lado, COOK e col. (1994) destacam que o fumo materno, apesar de sua menor prevalência, tem maior importância do que o fumo paterno, o que é evidenciado por maior concentração de cotinina nas crianças quando as mães fumam, presumivelmente, por estas passarem mais tempo com as crianças. Como observamos no presente **estudo**, 75% dos pacientes expostos a mães fumantes apresentaram níveis altos de cotinina/creatinina urinária, ao passo que o mesmo resultado foi achado em relação a 48% das crianças com pai fumante, em concordância com o que foi descrito por COOK e col. (1994).

O papel da mãe é mais acentuado do que o do pai, no que respeita ao fumo passivo, sendo ela fumante, por ser ela a principal cuidadora da criança, de acordo com STRACHAN e COOK (1998). Outros autores, como REESE e col. (1992),

apontam que a exposição ao fumo materno, não ao paterno, está relacionada ao aumento de doenças respiratórias em crianças.

Nesse **estudo**, em 6 (16,7%) dos 36 pacientes com história de exposição passiva ao fumo (**Grupo A**), o contato das crianças com o fumo passivo ocorria por meio dos avós. Observamos que os níveis de cotinina/creatinina urinária foram positivos (≥ 30 ng/ml) em 3/6 (50%) dos pacientes, o que demonstra, novamente, o importante papel do cuidador – os avós, no caso – quanto ao fumo ambiental domiciliar, pois, em todas essas situações, os avós coabitavam com as crianças e permaneciam em contato com elas em todos os momentos em que elas estavam em casa. Mais uma vez, nossos dados estão de acordo com a literatura, haja vista o que afirmam WINKELSTEIN e col. (1997): o fumo de um indivíduo, que não seja um dos pais, no ambiente domiciliar contribui tanto para a exposição da criança ao fumo como o fumo de um dos pais. HOPPER e CRAIG (2000) mostraram que 27% dos filhos de pais não-fumantes têm contato regular com o fumo, sendo que a fonte deste são os avós.

Uma outra particularidade social encontrada no **estudo** é a referente à exposição da criança ao fumo devido à profissão dos pais. Três pacientes do **Grupo A** que apresentaram níveis de cotinina/creatinina urinária acentuadamente elevados, entre 176,4ng/ml e 243,3ng/ml, além do fumo intradomiciliar, eram expostos passivamente ao fumo extradomiciliar, pois permaneciam em bares pertencentes a seus pais, onde a presença de fumantes era constante nos finais de semana. Esses achados demonstram um aspecto importante na avaliação do fumo passivo: a exposição ao fumo pelo tipo de profissão dos pais (donos de bar). Essa descoberta vai ao encontro do argumento de COOK e col. (1994), de que o fumo passivo deve

ser avaliado como um fenômeno de exposição na comunidade, não apenas no ambiente familiar.

As doenças atópicas são multifatoriais, com influência tanto de fatores genéticos como ambientais (PURVIS e col. (2005). A literatura científica apresenta uma série de artigos que sugerem que fatores ambientais poderiam estar associados ao aumento da prevalência da dermatite atópica (LEUNG e BIEBER, 2003). Diversos estudos têm relacionado o fumo a doenças atópicas, principalmente, às respiratórias. CANTANI e MICERA (2005), em um estudo que acompanhou 289 crianças asmáticas, demonstraram que a fumaça do cigarro pode ser considerada como um fator desencadeador para alergia respiratória.

Trabalhos epidemiológicos têm documentado evidências de que a prole de pais fumantes sofre mais de doenças atópicas do que a de pais não-fumantes e que o fumo é capaz de desencadear ou agravar a asma em um grupo substancial de crianças (TAGER e col., 1983; DIFRANZA e LEW, 1996).

COOK e STRACHAN (1997) referem que a prevalência de sintomas respiratórios não está aumentada em filhos de ex-fumantes, mas está mais associada ao fumo atual, principalmente materno. Os autores analisaram 60 estudos, em uma ampla revisão, e concluíram que a associação entre fumo familiar e doenças respiratórias, como a asma, parece ser causal (OR 1,24, IC 95%: 1,17-1,31). Um estudo de coorte de uma população infantil avaliada até os 4 anos de idade revelou que os efeitos somatórios da presença de pais atópicos e de fumo ambiental geravam maior desencadeamento da asma (OR 2,68, IC 95%: 1,70-4,22) (JAAKKOLA e col., 2001).

Em 1999, AGABITI e col. realizaram um estudo na Itália apoiando a tese de que o fumo ambiental pode atuar como um fator coadjuvante na determinação da

hiper-responsividade brônquica persistente e da asma em crianças geneticamente predispostas, enquanto que, em indivíduos sem predisposição genética, o fumo dos pais poderia ser um co-fator irritativo que causa crises de sibilos.

Em relação à rinite alérgica, DES FENTON e col. (2005) estudaram 81 crianças com obstrução nasal e expostas a fumo ambiental. Verificaram a ocorrência de uma tendência a obstrução nasal mais intensa nos pacientes expostos a fumo ambiental.

Em contraste com as doenças do trato respiratório, não há evidência de que exista uma associação entre fumo dos pais e desenvolvimento de DA ou sensibilização alérgica em crianças. WANDALSEN e col. (2005) citam que o papel do fumo como fator para o surgimento da dermatite atópica é controverso.

Por um estudo de metanálise de STRACHAN e COOK (1998), analisaram-se 36 publicações científicas relacionando o fumo ambiental com doenças atópicas. No que diz respeito à dermatite atópica, os autores declaram que não há evidência de risco aumentado para a doença em crianças filhas de fumantes.

ARSHAD e HIDE (1999) analisaram a associação de fumo passivo a doenças atópicas em um estudo coorte na Ilha de Wight (Inglaterra), acompanhando 1.174 crianças até os 2 anos de idade. Não encontraram relação entre o desenvolvimento de DA e a presença de fumo ambiental e concluíram que a história familiar positiva para atopia seria o único fator de risco para dermatite atópica, encontrado na população estudada.

SCHÄFER e col. (1999), em estudo multicêntrico realizado na Alemanha, avaliaram 2.200 crianças entre 5 e 14 anos de idade, buscando relacionar fatores ambientais com a DA. Não encontraram associação estatisticamente significativa

entre o desenvolvimento da DA e a exposição passiva **atual** ao fumo (OR 1,05, IC 95%: 0,58-1,90).

Existem, contudo, opiniões conflitantes na literatura. KRÄMER e col. (2004) analisaram 1.669 crianças com idade média de 6,5 anos e concluíram que elas apresentavam maior risco de desenvolver DA quando expostas ao fumo ambiental.

KUBIK e col. (2004) realizaram um estudo de prevalência de doenças atópicas na cidade de Radomski (Polônia). O trabalho foi feito com os dados do questionário ISAAC de prevalência de doenças atópicas e com o exame físico dos pacientes com suspeita de DA. Os autores destacam que a presença de fumo ambiental foi um dos fatores de risco relacionados ao desenvolvimento de DA no grupo analisado.

Em um dos raros estudos sobre o tema, realizado em um país em desenvolvimento, a Etiópia, YEMANEBERHAN e col. (2004) enfatizam que crianças que habitam em um domicílio com a presença de fumo ambiental teriam um risco aumentado de desenvolver DA. Entretanto, a prevalência total de DA no referido estudo foi somente de 1,2% e os dados foram colhidos somente por questionário. Alguns estudos epidemiológicos, porém, encontraram associação inversa entre o diagnóstico de dermatite atópica e a presença de fumo ambiental. HJERN e col. (2001) analisaram um grupo de 4.472 crianças entre 3 e 15 anos de idade, na Suécia, por meio de questionários enviados às mães, relacionando a presença de atopia em seus filhos com os hábitos de fumo no domicílio. Os autores detectaram que, em famílias em que havia menor prevalência de doenças atópicas, inclusive a DA, existia maior exposição ao fumo (OR 0,7, IC 95%). Segundo esses pesquisadores, é possível que fumantes evitem relatar a presença de atópicos no domicílio ou subestimem seu hábito de fumo em questionários. Além disso, um viés

importante pode ter ocorrido nesse estudo realizado por questionário: os pais fumantes das crianças atópicas poderiam evitar fumar perto delas, protegendo-as da presença do fumo.

LUDVIGSSON e col. (2005), em estudo de coorte que acompanhou 8.300 crianças até um ano de idade, encontraram resultados demonstrando, também, que a presença de fumo dos pais estaria associada a um menor risco de DA (OR 0,76, IC 95%: 0,61-0,95; $p=0,016$). Contudo, das 2.038 crianças que desenvolveram DA, os dados de exposição ao fumo foram colhidos sem que se estabelecesse uma definição precisa dos antecedentes familiares de atopia. Dessa forma, o fator genético que se relaciona a uma maior tendência à DA não foi avaliado. Semelhantemente, não foi discutido se os pais teriam menor tendência a fumar perto de seus filhos atópicos (ibid.).

Em conformidade com esse pensamento, JAAKKOLA e col. (1994) chamam atenção para o fato de que o risco de exposição ao fumo ambiental é significativamente mais baixo em crianças atópicas, sugerindo que o fato de a criança ser doente inibe os hábitos dos pais fumantes (OR 0,61, IC 95%: 0,38-0,98).

Como observamos, os estudos relacionando fumo passivo a dermatite atópica levaram em conta a associação entre **desenvolvimento** da doença e presença de fumo passivo. **Nenhum estudo, porém, procurou relacionar a gravidade da dermatite atópica com a exposição passiva ao fumo. Nesse trabalho, não foi observada uma associação entre a presença de fumo passivo e a gravidade da dermatite atópica, seja pela análise subjetiva dos dados do questionário ($p=0,64$), seja pela medição objetiva, para quantificar a exposição passiva ao fumo, pela dosagem da cotinina/creatinina urinária ($p=0,94$), percentual esse**

estatisticamente não-significante. **Esses resultados são inéditos, não havendo estudos na literatura que possam ser comparados com os dados obtidos.**

A relação da IgE com as doenças atópicas já está bem estabelecida, pois a maioria dos pacientes com DA tem níveis elevados de IgE (DOMINGO e col., 2004). **Nos pacientes estudados, 56/78 (71,8%) apresentaram níveis de IgE sérica total elevados**, fato que corrobora um dos critérios menores de HANIFIN e RAJKA para DA. Os valores da IgE total são variáveis na literatura, não existindo valores universalmente aceitos. Os que foram obtidos estão de acordo com os relatados na literatura, segundo os quais cerca de 40% a 80% dos pacientes com DA apresentam níveis de IgE total elevados (MACHADO, 1994). Neste estudo, utilizaram-se como valor de corte (*cut off*) para IgE valores maiores que 100UI/ml (CASTRO, 1999). Existem evidências de que os níveis de IgE têm algum papel na predisposição ao desenvolvimento de asma e de rinite alérgica, em portadores de DA, e de que pacientes atópicos apresentam níveis séricos elevados de IgE total e específica, os quais têm relação com a atividade das doenças atópicas (ZAVADNIAK e ROSARIO FILHO, 2005).

Os valores elevados de IgE sérica, porém, não são específicos da DA e das doenças atópicas. Imunodeficiências, como a síndrome de Job, parasitoses intestinais e ectoparasitoses, como a escabiose, podem apresentar-se com níveis elevados de IgE.

A infestação de um hospedeiro por parasitas induz uma resposta imunológica do tipo T auxiliar 2 (Th2) e aumento dos níveis séricos de IgE (BIGGELAAR e col., 2000). De acordo com MACHADO (1994), a determinação de IgE total em nosso meio estaria sujeita à presença de parasitoses concomitantes, o que tornaria o método de pouco valor para diagnosticar atopia.

Por essa razão, **optou-se por realizar exame parasitológico de fezes em todos os pacientes**. Foram feitas duas coletas de fezes em 74/78 (94,9%) dos pacientes, pois 4 deles não forneceram material para a coleta. Em somente um dos pacientes **do grupo estudado** se encontrou parasitose intestinal (*Endolimax nana*). Entretanto, 59/78 (75,6%) dos pais ou responsáveis informaram o uso de antiparasitários, no início do ano de 2005, em seus filhos, o que ocorreu, portanto, antes do início da pesquisa, e 19/78 (24,3%) não lembravam se as crianças haviam usado antiparasitários. BIGGELAAR e col. (2000) também relatam que existe menor prevalência de doenças atópicas em população infectada por helmintos.

Diagnósticos diferenciais devem ser avaliados se associados a níveis muito elevados de IgE. Quanto à IgE total observada nos pacientes estudados, em 11/78 (14,1%) dos casos, os valores foram maiores do que 2.000UI/ml. Entre esses achados está a síndrome de hiper-IgE (síndrome de Job), que é caracterizada por níveis bastante elevados de IgE sérica, bem como por infecções recorrentes, principalmente, na pele e no trato respiratório inferior. Além disso, esses pacientes apresentam eczema grave. A maior parte deles tem anormalidades faciais, incluindo hipertelorismo ocular e protrusão mandibular. Podem existir anormalidades dentárias e ósseas, achados não referidos na DA (ROSENZWEIG e HOLLAND, 2003).

Não se encontrou no **grupo com presença de fumo passivo (Grupo A) associação entre exposição passiva ao fumo e elevação do nível de IgE sérica total (p=0,67)**; o resultado obtido não é estatisticamente significativo. É importante citar que todos os pacientes estudados apresentavam DA, o que, isoladamente, configura um fator de risco para o aumento de IgE total. A presença de fumo passivo, entretanto, não foi determinante para estimular uma produção maior de IgE

no **Grupo A**, em comparação com o grupo sem exposição ao fumo passivo (**Grupo B**).

Diferentemente dos achados de nossa investigação, alguns estudos em animais demonstram que o fumo é capaz de produzir aumento direto da resposta imune linfocitária Th2 e estimular a resposta de IgE, de eosinófilos e de citocinas tipo Th2, mecanismo importante na fisiopatologia da DA (SEYMOR e col., 1997).

Estes achados, entretanto, estão em conformidade com os resultados a que chegaram alguns autores. COGSWELL e col. (1987) avaliaram 73 crianças, filhas de pais atópicos, em um estudo prospectivo sobre a relação entre a presença de fumo passivo e os níveis de IgE. Dos 73 pacientes, 36 desenvolveram DA, os quais foram avaliados quanto à concentração de IgE sérica e à presença de fumo passivo domiciliar: os autores não encontraram concentrações séricas de IgE diferentes entre as crianças com ou sem fumo passivo. (ibid.).

Existem, também, autores que detectaram relações contraditórias entre o fumo e a IgE. KJELLMAN (1981) analisou 46 crianças até os 3 anos de idade, com pais atópicos, usando questionários para obter informações sobre fumo passivo. Níveis de IgE sérica foram medidos com 3, 6, 9, 12, 18 e 36 meses. As crianças foram divididas em dois grupos, de acordo com a presença ou ausência de fumo domiciliar. O autor encontrou valores mais altos de IgE sérica nas crianças do grupo com fumo passivo com 36 meses ($p < 0,05$). Os resultados, porém, não foram significativos aos 12 e 18 meses.

O fumo, assim como outros poluentes do ar, parece ter efeito irritante sobre a pele, facilitando a penetração de alérgenos potenciais, o que poderia aumentar o risco de sensibilização alérgica (KRÄMER e col., 2004).

A constituição atópica leva, em muitos casos, à sensibilização a aeroalérgenos e a alérgenos alimentares. Várias investigações têm demonstrado que alérgenos alimentares e aeroalérgenos podem ter um papel importante na DA (PATRIZI e col., 2000).

VILLAR e HOLGATE (1994) referem que a presença de IgE específica, medida tanto por teste cutâneo (teste de puntura) como por dosagem de IgE sérica específica, é o marcador mais exato da reação de hipersensibilidade para alérgenos específicos.

Neste estudo, optamos por realizar a investigação da sensibilização para alérgenos alimentares e aeroalérgenos pela dosagem sérica de anticorpos IgE específicos. O teste cutâneo, além de seguro e de fácil execução, tem boa reprodutibilidade e é considerado o melhor para uso na prática clínica diária de alergia (MOTTA e col., 2005).

Os testes de puntura, contudo, não devem ser realizados na vigência do uso de anti-histamínicos H1 e H2, corticosteróides sistêmicos de uso prolongado e corticosteróides tópicos de uso crônico, por suprimirem a reatividade cutânea, nem em pacientes com dermatite extensa. A escolha da dosagem sérica de IgE específica deveu-se, então, ao fato de que vários dos pacientes pesquisados apresentavam DA grave, com extensa área corpórea comprometida pela doença, ou se encontravam sob terapia medicamentosa, que impedia a realização de teste de puntura.

Como resultado, **no presente estudo**, 69/78 (88,5%) dos pacientes dos dois grupos avaliados mostraram sensibilização a, pelo menos, um alérgeno pesquisado. Desses, 55/78 (70,5%) apresentaram anticorpos IgE específicos para aeroalérgenos, principalmente a ácaros domiciliares (*D.pteronysinus*, *D. farinae*), enquanto 33/78

(42,3%) apresentaram anticorpos IgE específicos para antígenos alimentares, principalmente, à clara do ovo.

Esses resultados se assemelham a relatos da literatura científica. FLOHR e col. (2004) apontam que 2/3 dos pacientes com DA têm níveis detectáveis de anticorpos IgE específicos, havendo, então, sensibilização alérgica. A proporção de pacientes com DA que apresentam sensibilização é maior em estudos com pacientes hospitalares.

Os dados obtidos neste estudo sobre sensibilização a aeroalérgenos encontram base na literatura científica, na qual é referido que até 90% dos pacientes com DA podem apresentar sensibilidade a aeroalérgenos (KAPP, 1995).

Os achados desta pesquisa de sensibilização alimentar estão de acordo com a posição de diversos autores. Conforme WERFEL e BREUER (2004), a existência de sensibilidade alimentar em pacientes com DA varia de 20% a 80%, com uma média estimada em torno de 30%. LEUNG e BIEBER (2003) apontam que alimentos podem induzir lesões cutâneas em 40% dos pacientes com DA.

A história natural da sensibilização para alérgenos alimentares e aeroalérgenos em pacientes atópicos é caracterizada pela sensibilização a proteínas alimentares (principalmente de leite de vaca e de ovo) nos primeiros 2 anos de vida. A incidência de sensibilização a aeroalérgenos, contudo, é menor durante a fase do lactente e aumenta após o segundo ano de vida. (HATTEVIG e col., 1987).

Não existe consenso quanto à sensibilização alérgica associada à presença de fumo ambiental. Nos dois grupos analisados da **população do presente trabalho**, não houve relação entre a **sensibilização a aeroalérgenos** (definida como a presença de anticorpos IgE específicos positivos a, pelo menos, um dos aeroalérgenos pesquisados: poeira doméstica, ácaros ambientais –

Dermatophagoides pteronyssinus, *Dermatophagoides farinae* e *Blomia tropicalis*) e à presença de fumo passivo, pesquisada por meio de questionário ($p=0,49$). Também não houve associação entre sensibilidade a aeroalérgenos e fumo passivo investigada por dosagem de cotinina/creatinina urinária ($p=0,39$).

Em relação aos **alérgenos alimentares**, não se estabeleceu relação entre a presença de **sensibilidade a alimentos** (definida como a presença de anticorpos IgE específicos positivos a, pelo menos, um dos alérgenos alimentares pesquisados, leite e ovo) e exposição passiva ao fumo, obtida por questionário ($p=0,30$). **Quanto à associação entre sensibilidade alimentar e a presença de fumo passivo, tendo-se como referência os valores da cotinina/creatinina urinária, houve uma tendência à sensibilização alimentar em crianças expostas ao fumo passivo em comparação com o grupo não exposto ($p=0,079$). Quando esses dados foram avaliados pelo cálculo da razão de chance (*odds ratio*), obteve-se uma relação maior de risco de sensibilização alimentar associado com fumo passivo (OR 1,31, IC 95%: 0,77-2,26), sugerindo uma tendência para um risco aumentado de sensibilização alimentar nas crianças expostas ao fumo passivo.**

Os achados desta pesquisa demonstram que, tanto no grupo de crianças com presença de fumo passivo quanto no grupo com ausência dele, houve sensibilização a aeroalérgenos e a alérgenos alimentares. No grupo de crianças expostas ao fumo passivo, entretanto, houve uma tendência a uma sensibilização maior a alimentos do que no grupo de crianças não expostas ao fumo ambiental, avaliado pela dosagem de cotinina/creatinina urinária. A tendência detectada ficou restrita aos alérgenos alimentares, não tendo sido observada em relação aos aeroalérgenos.

A sensibilização alimentar verificada nos **pacientes estudados** encontra justificativa na literatura. KRÄMER e col. (2004) especulam que o fumo possa atuar no sistema imunológico e interagir com os alérgenos ambientais, promovendo uma resposta imunológica do tipo linfocitária Th2 e, por sua vez, estimular a produção de IgE e de citocinas pró-inflamatórias do tipo Th2. De acordo com KJELMAN (1981), o fumo poderia facilitar a sensibilização por propiciar, mais facilmente, a penetração de alérgenos através da membrana mucosa. A sensibilização alérgica é comum em pacientes com DA. A sensibilização a alérgenos alimentares pode ocorrer durante o período pré-natal e a infância, precedendo a sensibilização a aeroalérgenos. Dessa forma, crianças desenvolvem, precocemente, sensibilização a alérgenos alimentares, mas, com o evoluir da idade, há uma diminuição da sensibilidade a alérgenos alimentares e um aumento da sensibilidade a aeroalérgenos. Como a sensibilização alimentar ocorre mais cedo na vida da criança, postula-se que a exposição simultânea e precoce ao fumo passivo e a alérgenos alimentares facilitaria a sensibilização a alimentos (KULIG e col, 1999; FLOHR e col., 2004).

KULIG e col. (1993) pesquisaram a associação entre sensibilidade a alimentos e a aeroalérgenos e o fumo ambiental. Encontraram, em um estudo de coorte, resultados **semelhantes à tendência obtida neste estudo**, demonstrando associação entre fumo passivo e sensibilização. No referido estudo, foram acompanhadas 342 crianças, do nascimento até os 3 anos de idade, na Alemanha. Os autores avaliaram a presença de sensibilização a alérgenos alimentares e a aeroalérgenos nesses pacientes, com 1, 2 e 3 anos de idade. Os pesquisadores definiram como sensibilização alérgica alimentar e a aeroalérgenos a presença de teste cutâneo positivo a, pelo menos, um alérgeno alimentar (leite de vaca, ovo, soja e trigo) ou a, pelo menos, um aeroalérgeno (polens, epitélio de gato e ácaros). Na

idade de 3 anos, as crianças que tiveram exposição passiva ao fumo mostraram maior risco de sensibilização a alimentos (OR 2,3, IC 95%: 1,1-4,6) do que crianças que não foram expostas ao fumo. As crianças que foram expostas ao fumo somente na infância também apresentaram uma tendência maior à sensibilização a alimentos (OR 2,2, IC 95%: 0,9-5,9). Os autores não encontraram sensibilização aumentada a aeroalérgenos associada ao fumo passivo.

Por outro lado, GUSTAFSSON e col. (2003) obtiveram resultados que não demonstraram associação entre fumo passivo e sensibilização a aeroalérgenos e alérgenos alimentares, **da mesma forma que os dados desse estudo, quando o fumo passivo foi avaliado por meio de questionário**. Os autores acompanharam 94 crianças com DA até os 7 anos de idade por exame clínico, dosagem de IgE específica e teste cutâneo, com o objetivo de avaliar, nesses pacientes, fatores de risco para o desenvolvimento de sensibilidade. A partir dos 3 anos de idade, foram realizados testes cutâneos e dosagens de IgE específicas anuais. Dos pacientes estudados, 80% apresentaram sensibilidade a aeroalérgenos (ácaros, polens, mofo e epitélio de cão, gato e cavalo). Os autores também encontraram sensibilização para alimentos (ovo, leite e amendoim). Entre os fatores de risco avaliados para o desenvolvimento de sensibilização, a exposição passiva ao fumo não se relacionou com a presença de sensibilidade nas crianças analisadas.

A ausência de relação entre sensibilização atópica a aeroalérgenos e alérgenos alimentares e a presença de fumo passivo, em pacientes com DA, também foi avaliada por KRÄMER e col. no mesmo estudo referido anteriormente, publicado em 2004. Os autores analisaram 1.669 escolares na Alemanha quanto ao diagnóstico de DA. Destes, 358 crianças com DA foram submetidas à coleta de urina para a dosagem de cotinina. Os pesquisadores não encontraram associação entre sensibilização atópica a

aeroalérgenos e alérgenos alimentares e a presença de fumo passivo, definido por dosagem de cotinina. Ao contrário dos estudos citados e dos **dados obtidos**, ZEIGER e HELLER (1995) acompanharam 165 crianças de alto risco para atopia até os 7 anos de idade, sendo que 22 delas (13,3%) eram expostas regularmente ao fumo ambiental. Os autores observaram que esses indivíduos apresentavam maior sensibilização para um número de alérgenos, sugerindo que o fumo teria um impacto significativo na sensibilização para aeroalérgenos, com risco relativo de 2,9 (IC 95%: 1,1-7,7).

Estudos relacionando a gravidade da DA com o fumo passivo são inéditos e os que relacionam o fumo passivo com os níveis de IgE total e sensibilização a alérgenos em pacientes com DA são raros. Os resultados do **desse estudo** não demonstraram uma associação de agravamento da DA em pacientes em exposição passiva ao fumo. Da mesma forma, não foi observada uma associação entre sensibilidade a aeroalérgenos e exposição passiva ao fumo em pacientes com DA. Entretanto, verificamos uma tendência a uma maior sensibilização alimentar nos pacientes expostos a fumo passivo, quando o fumo foi avaliado quantitativamente pela dosagem de cotinina/creatinina urinária.

Uma avaliação com um número maior de pacientes poderia ou não corroborar os dados deste trabalho. A diferença entre as diversas formas de exposição ao fumo é um fator dificultador na realização de pesquisas a respeito do tema. No presente estudo, não foi diferente: as mais diversas variáveis de exposição ao fumo passivo foram encontradas e discutidas.

A DA é uma doença complexa, em que fatores genéticos e ambientais interagem para determinar a susceptibilidade à doença. O entendimento de como isso acontece permanece desconhecido. A relação entre a exposição passiva de crianças ao fumo e a DA merece ser mais bem avaliada, tendo-se em vista que o

fumo passivo e a DA são dois problemas comuns que acometem a população pediátrica. Além dos malefícios já discutidos sobre o tabagismo e, especificamente, em relação ao fumo passivo em crianças, a tendência a uma maior sensibilização alimentar no grupo de pacientes com DA expostos ao fumo passivo demonstra ser este mais um fator de risco relacionado ao fumo. O tabagismo dos pais representa a fonte mais comum de exposição das crianças ao fumo. Os fumantes impõem elevados custos à própria saúde e à saúde dos outros. O risco do fumo passivo justifica campanhas educacionais para evitar a exposição de indivíduos não-fumantes ao tabaco intradomiciliar, nos ambientes de trabalho e em locais públicos. O fumo passivo deve, então, ser examinado em seu contexto geral, à luz de todos os malefícios discutidos na nossa pesquisa, merecendo ser uma preocupação prioritária nas políticas de saúde pública, principalmente, em relação às crianças.

6 CONCLUSÕES

1 - O fumo passivo pode ser avaliado com confiabilidade por questionário associado à dosagem de um biomarcador, como a cotinina urinária, que é um marcador com boa reprodutibilidade em relação à exposição passiva ao fumo.

2 - A exposição passiva ao fumo deve ser analisada no contexto social e familiar da criança. A vertente do fumo passivo mais importante é a que tem como origem o indivíduo fumante que está em contato permanente com a criança, ou seja, o cuidador.

3 - O fumo passivo não demonstrou uma associação de agravamento da DA nos pacientes estudados.

4 - A presença de fumo passivo não mostrou relação com alterações dos níveis séricos de IgE total.

5 - A sensibilização alérgica a aeroalérgenos foi semelhante em pacientes com DA com ou sem exposição ao fumo passivo.

6 - A sensibilização a alérgenos alimentares tende a ser maior nos pacientes com DA expostos ao fumo passivo, medido por cotinina/creatinina urinária.

7 RECOMENDAÇÕES

1-Em pacientes com DA, o fumo passivo deve ser abolido, devido a uma possível maior tendência de sensibilização alimentar.

2-Estudos posteriores semelhantes a este devem ser estimulados no intuito de pesquisar se os pacientes de risco para atopia, ou seja, aqueles com história familiar de atopia (pais e/ou irmãos com doenças atópicas), expostos ao fumo passivo, terão maior chance de desenvolver DA no futuro, caracterizando desta forma um grupo de indivíduos onde o fumo deve ser evitado como uma medida preventiva do agravamento da doença.

REFERÊNCIAS

AKDIS, C. A.; AKDIS, M. Immunological differences between intrinsic and extrinsic types of atopic dermatitis. *Clin Exper Allergy* 2003; 33:1618-21.

AGABITI, N.; MALLONE, S.; FORASTIERI, F. e col. The impact of parental smoking on asthma and wheezing. *Epidemiology* 1999; 10:692-8.

ARSHAD, S. H.; HIDE, D. W. Effect of environmental factors on the development of allergic disorders in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:755-62.

ATHERTON, D. J.; SEWELL, M.; SOOTHILL, J. F. e col. A double-blind controlled crossover trial of an antigen-avoidance diet in atopic dermatitis. *Lancet* 1978; 1:401-3.

BAKOULA, C. G.; KRAFITSA, Y.; KAYADIAS e col. Objective passive-smoking indicators and respiratory morbidity in young children. *Lancet* 1995; 29, 346(8970): 280-1.

BASCOM, R. Environmental factors and respiratory hypersensitivity: the Americas. *Toxicol Lett* 1996; 86:115-130.

BENOWITZ, N. L. Biomarkers of environmental tobacco smoke exposure. *Environ Health Perspect* 1999; 107(2) 249-55.

_____. Cotinine as a biomarker of environmental tobacco smoke exposure. *Epidemiol Reviews* 1996; 18(2): 188-96.

_____. Cotinine disposition and effects. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 34:604-11.

BERTH-JONES, J.; GEORGE, S.; GRAHAM-BROWN, R. A. C. Predictors of atopic dermatitis in Leicester children. *Br J Dermatol* 1997;136: 498-501.

BIEBER, T.; NOVAK, N. New concepts of atopic dermatitis. *Allergy Clin Immunol International* 2005; 17(1): 26-29.

BIGGELAAR, A. H.; VAN REE, R.; RODRIGUES, L. C. e col. Decreased atopy in children infected with *Schistosoma haematobium*: a role for parasite-induced interleukin-10. *Lancet* 2000; 356(9243): 1723-7.

BLAIR, O. S.; FLEMING, P. J.; BENSLEY, D. e col. Smoking and the sudden infant death syndrome: result from 1993-5 case control study for confidential inquiry into stillbirths and death in children. *BMJ* 1996; 313:195-8.

BOGUNIEWICZ, M.; LEUNG, D. Y. M. Atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117(2): s475-480.

BRASIL. Ministério da Saúde. Instituto Nacional do Câncer (INCA). *Falando sobre tabagismo*. Rio de Janeiro, 1998.

BRESOLIN, A. M. B.; ZUCCOLOTTO, S. M. C. Parasitoses intestinais. In: MARCONDES e col. *Pediatria Básica*. 9. ed. Rio De Janeiro: Sarvier, 2002 .

BRUYNZEEL-KOOMEN, C.; VAN WICHEN, D. F.; TOONSTRA, J. e col. The presence of epidermal Langerhans cells in patients with atopic dermatitis. *Arch Dermatol Res* 1986; 278:199-205.

BURNEY, B. M. J. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1990 ; 300(6735): 1306-10.

BURNEY, P. G.; CHINN, S.; RONA, R. J. Has the prevalence of asthma increased in children? Evidence from the national study of health and growth 1973-86. *BMJ* 1990; 300: 1306-10.

BURROWS, B.; HALONEN, M.; BARBEE, R. A.; LEBOWITZ, M. D. The relationship of serum immunoglobulin E to cigarette smoking. *Am Rev Respir Dis* 1981; 124:523-5.

BUSINCO, L.; BARTOLUCCI, M. Atopic dermatitis and food allergy in Europe. Prevalence and risk factors. *Allergy* 1998; 53(46): 136-8.

CANTANI, A.; MICERA, M. Epidemiology of passive smoke: a prospective study in 589 children . *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2005; 9:23-30.

CASTRO, A. P. B. M. *Utilização do ácido gamalinolêico em pacientes portadores de dermatite atópica*. 1999. 137p. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo.

CDC. Best practices for comprehensive tobacco control programs. August 1999. Atlanta, Georgia: U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, CDC, 1999.

_____. SMOKING - Attributable mortality and years lost. United States, *MMWR* 1997; 46:444-51.

CHAN, C. C.; CHEN, S. C.; WANG, J. D. Relationship between indoor nicotine concentrations, time activity data, and urine creatinine ratios. In evaluating children's exposure to environmental tobacco smoke. *Arch Environ Health* 1995; 50(230) Suppl. 234:230-4.

CHARMAN, C. R.; WILLIAMS, H. C. Epidemiology. In: BIEBER T, LEUNG DYM. *Atopic dermatitis*. 1. ed. New York: Marcel Dekker, 2002, p. 21-42.

CHEN, Y.; LI, W.; YU, S. Influence of passive smoking on admissions for respiratory illness in early childhood. *BMJ* 1986; 293:303-6.

CHILMONCZYK, B. A.; KNIGHT, G. J.; PALOMAKI, G. E. e col. Environmental tobacco smoke exposure during infancy. *Am J Public Health* 1990; 80(10): 1205-8.

_____; SALMUN, L. M.; MEGATHLIM, K. N. e col. Association between exposure to environmental tobacco smoke and exacerbations of asthma in children. *N Engl J Med* 1993; 328:1665-9.

COCA, A. F.; COOKE, R. A. On the classification of the phenomena of hypersensitivity. *J Immunol* 1923; 8:163-182.

COGSWELL, J. J.; MITCELL, E. B.; ALEXANDER, J. Parental smoking, breast feeding and respiratory infection in development of allergic diseases. *Arch Dis Child* 1987; 62(4): 338-44.

COLGHI, S. L. Avaliação da qualidade de vida dos pacientes adultos com dermatite atópica. 2005.126p. Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo.

COOK, D.; STRACHAN, D. Health effects of passive smoking 3: parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. *Thorax* 1997; 52:1081-94.

_____; _____; CAREY, I. Health effects of passive smoking 9: parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax* 1998; 53: 884-893.

COOK, D. G.; WHINCUP, P. H.; JARVIS, N. J. e col. Passive exposure to tobacco smoke in children aged 5-7 years: individual, family, and community factors. *BMJ* 1994; 308:384-9.

COOKSON, W. O.; MOFFATT, M. F. The genetics of atopic dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002; 2:383.

COPAS, J. B; SHI, J. Q. Reanalysis of epidemiological evidence on lung cancer and passive smoking. *BMJ* 2000; 12:417-418.

COSTA, C.; RILLIET, A.; NICOLET, M.; SAURAT, J. H. Scoring atopic dermatitis: the simpler the better? *Acta Derm Venereol (Stock)* 1989; 69:41-5.

COULTAS, D. B.; HOWARD, C. A.; PEAKE, G. T. Salivary cotinine levels and involuntary tobacco smoke exposure in children and adults in New Mexico. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136:305-9.

_____; SAMET, J. M; McCARTHY, J. F.; SPENGLER, J. D. Variability of measures of exposure to environmental tobacco smoke in the home. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142(3): 602-6.

DELL'ORCO, M.; FORASTIERI, F.; AGABITI, N. e col. Household and community determinants of exposure to involuntary smoking: a study of urinary cotinine in children and adolescents. *Am J Epidemiol* 1995; 142:419-27.

DES FENTON, J. E.; JUONES, A. S.; CLARRKE, R. W. Passive smoking, allergic rhinitis and nasal obstruction in children. *J Laryngol Otol* 2005; 119(12): 955-7.

DIEPGEN, T. L.; FARSTACH, M. Recent epidemiological and genetic studies in atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1992; 176:13-18.

DIFRANZA, J. R.; ALIGNE, C. A.; WEITZMAN, M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke and children's health. *Pediatrics* 2004; 113:1007-1015.

_____; LEW, R. A. Morbidity and mortality in children associated with the use of tobacco products by other people. *Pediatrics* 1996; 97:560-68.

DOLD, S.; VON MUTIUS, E.; RETMER, P. e col. Genetic risk for asthma, allergic rhinitis and atopic dermatitis. *Arch Dis Child* 1992; 67(8): 1018-22.

DOLL, R.; HILL, A. B. Smoking and carcinoma of the lung. Preliminary report. *BMJ* 1950; 2:739.

_____. A study of the etiology of carcinoma of the lung. *BMJ* 1952 2:1271.

_____. The mortality of doctors in relation to their smoking habits: a preliminary report. *BMJ* 1954; 1:1451.

_____. Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. *BMJ* 1956; 2:1071.

DOMINGO, M. V.; DAHL, V. C.; MOLINA, A. M. e col. Dermatitis atópica: Características alergológicas y asociación a patología respiratoria. *Allergol Immunopathol* 2004; 32(1) 28-35.

DOTTERUD, L. K.; KVAMMEN, B.; LUND, E. e col. Prevalence and some clinical aspects of atopic dermatitis in the community of Sor-Varanger. *Acta Derm Venereol* 1995 ; 75(1): 50-3.

DOYLE, J. T.; DAWBER, T. R.; KANNEL, W. B. e col. The relationship of cigarette smoking to coronary heart disease; the second report of the combined experience of the Albany, NY. and Framingham, Mass. studies. *JAMA* 1964; 7(190): 886-90.

DUNN, H. G; MCBURNEY, A. K.; INGRAM, S. e col. Maternal cigarette smoking during pregnancy and the child's subsequent development: physical growth to the age of six and a half year. *Can J Public Health* 1976; 76:499-505.

EHRlich, R.; KATTAN, M.; GODBOLD, J. e col. Childhood asthma and passive smoking. Urinary cotinine as a biomarker of exposure *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:594-9.

EIGENMANN, P. A.; SICHERER, S. H.; BORKOWSKI, T. A. e col. Prevalence of IgE - immediate food allergy among children with atopic dermatitis. *Pediatrics* 1998; 101:e8.

ETZEL, A. Review of the use of saliva cotinine as a marker of tobacco smoke exposure. *Prev Med* 1990 Mar; 19(2): 190-7.

EUROPEAN TASK FORCE ON ATOPIC DERMATITIS. Severity scoring of atopic dermatitis: the SCORAD index. *Dermatology* 1993; 186:23-31.

FERGUSON, D. M.; HORWOOD, L. J. Parental smoking and respiratory illness during early childhood: a six-year longitudinal study. *Pediatr Pulmonol* 1985; 1(2): 99-106.

FIELDING, J. E.; PHENOW, K. J. Health effects of involuntary smoking. *N Engl J Med* 1988; 1; 319(22): 1452-60.

FISCHER, M.; HELDBERG, K.; CARDOSI, P. e col. Tobacco smoke as a risk factor for meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16:979-983.

FLETCHER, E. D. Chronic bronchitis. Its prevalence, nature, and pathogenesis. *Am Rev Respir Dis* 1959; 80: 483-94.

FLOHR, C.; JOHANSSON, S. G.; WAHLGREN, C. F. e col. How atopic is atopic dermatitis? *J Allergy Clin Immunol*. 2004 ; 114(1): 150-8.

FRIED, P. A.; PERKINS, S. L.; WALKINSON, B. e col. Association between creatinine-adjusted and unadjusted urine cotinine values in children and the mother's report of exposure to environmental tobacco smoke. *Clin Biochem* 1995; 28(4): 15-20.

GARLAND, C.; BARRETT-CONNOR, E.; SUAREZ, L. e col. Effects of passive smoking on ischemic heart disease mortality of nonsmokers. *Am J Epidemiol* 1985; 121:645-650.

GERGEN, P. J.; MULLALLY, D. I.; ENANS, R. National survey of prevalence of asthma among children in the United States, 1976 to 1980 *Pediatrics* 1988; 81(1): 1-7.

GONÇALVES-SILVA, R. M. V.; VALENTE, J. G.; LEMOS-SANTOS, M. G. F. e col. Tabagismo domiciliar em famílias com crianças menores de 5 anos no Brasil. *Rev Param Salud Pública* 2005; 17(3): 163-168.

GREENBERG, R. A.; BAUMAN, K. E.; GLOVER, L. H. e col. Ecology of passive smoking by young infants. *J Pediatr* 1989 May; 114(5): 774-80.

_____; HALEY, N. J.; ETZEL, R. A. e col. Measuring the exposure of infants to tobacco smoke. *N Engl J Med* 1984; 310(17): 1075-1078.

GREWE, M.; BRUYNZEEL-KOOMEN, C.; SCHOPF, E. e col. A role for Th1 and Th2 cells in the immunopathogenesis of atopic dermatitis. *Immunol Today* 1998; 19:359-61.

_____; GYUFKO, K.; SCHOPF, E. E. T.; KRUTMANN, J. Lesional expression of interferon gamma in atopic eczema. *Lancet* 1994; 343:25-6.

GUSTAFSSON, D.; SJOBERG, O.; FOUCARD, T. Development of allergies and asthma in infants and young children with atopic dermatitis - a prospective follow-up to seven years of age. *Allergy* 2000; 55:96-109.

_____; _____; _____ e col. Sensitization to food and airborne allergens in children with atopic dermatitis followed up to 7 years of age. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14(6): 448-52.

HALBERT, A. R.; WESTON, W. L.; MORELLI, J. G. Atopic dermatitis. Is it an allergic disease? *J Am Acad Dermatol* 1995; 33(6): 1008-18.

HALEY, N. J.; AXELRAD, C. M.; TILTON, K. A. Validation of self-reported smoking behaviour: biochemical analyses of cotinine and thiocyanate. *Am J Public Health* 1983; 73:1204-1207.

HALKEN, S. Prevention of allergic disease in childhood: clinical and epidemiological aspects of primary and secondary allergy prevention. *Pediatr Allergy Immunol* 2004; 15(16): 9-32.

HANIFIN, J. M. Atopic dermatitis in infants and children. *Pediatr Clin North Am* 1991; 38(4):763-89.

_____. Immunopharmacologic aspects of atopic dermatitis. *Clin Rev Allergy* 1993; 11(4): 523-41.

_____; RAJKA, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980; 92:92(Suppl): 44-7.

HATTEVIG, G.; KJELLMAN, B.; BJORKSTEN, B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. *Clin Allergy* 1987; 17:571-78.

HAUG, K.; IRGENS, L. M.; SKJARVEN, R. e col. Maternal smoking and birth weight: effect modification of period, maternal age and paternal smoking. *Acta Obst Gynecol Scand* 2000; 79:485-489.

HEINE, R. G.; HOSKING, C. S.; HILL, J. Risk factors for atopic dermatitis in infancy: are we closer to effective primary atopy prevention? *Clin Exp Allergy* 2003; 33:1327-29.

HENDERSON, F. W.; REID, H. F.; MORRIS, R. e col. Home air nicotine levels and cotinine levels and urinary excretion in preschool children. *Am Rev Respir Dis* 1989; 140:197-201.

HERD, R. M.; TIDMAN, M. J.; PRESCOTT, R. J. e col. Prevalence of atopic eczema in the community: the Lothian atopic dermatitis study. *Br J Dermatol* 1996; 135:18-19.

- HILL, P.; WYNDER, E. L. Smoking and cardiovascular disease. Effect of nicotine on the serum epinephrine and corticoids. *Am Heart J* 1974 ; 87(4): 491-6.
- HIRAYAMA, T. Non-smoking wives of heavy smokers have a higher risk of lung cancer: a study from Japan. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981; 17,282(6259): 183-5.
- HJERN, A.; HEDBERG, A.; HAGLUNG, B. e col. Does tobacco smoke prevent atopic disorders? A study of two generations of Swedish residents. *Clin Exper Allergy* 2001; 31:908-14.
- HOEHNE, F. C. Plantas e substâncias vegetais tóxicas e medicinais. São Paulo: Graphicars. 1939, 355p. II. Disponível em: www.cnpqg.embrapa.br/publicacoes/livros/plantastoxicas/10bibliografia.html. Acesso em: 11 nov. 2005.
- HOLME, A. S; MAN, I.; SHARPE, J. L. e col. The children's dermatology life quality index: validation of the cartoon. *Br J Dermatol* 2003; 148(2):285-90.
- HOST A, HALKEN S. Primary prevention of food allergy in infants who are at risk. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5(3):255-9.
- HOPP, R. J.; BEWTRA, A. K.; WATT, G.D. e col. Genetic analysis of allergic diseases in twins. *J Allergy Clin Immunol* 1984; 73(2):265-270.
- HOPPER, J. A.; CRAIG, K. A. Environmental tobacco smoke exposure among urban children *Pediatrics* 2000; 106(4): E47.
- HOVELL, M. F.; ZAKARIAN, J. M.; MATT, G. E. e col. Decreasing environmental tobacco smoke exposure among low income children: preliminary findings. *Tob Control* 2000; 9 Suppl 3: III70- 1.
- IKOMA, A.; RUKWIED, R.; STAENDER, S. e col. Neurophysiology of pruritus: interaction of itch and pain. *Arch Dermatol* 2003 Nov; 139(11): 1475-8.
- ISHIZAKA, K.; JOHANSSON, T. Identification of IgE antibodies as carriers of reagenic activity. *J Immunol* 1967; 99:1187-89.
- JAAKKOLA, J. J.; NAFSTAD, P.; MAGNUS, P. Environmental Tobacco Smoke, Parental Atopy, And Childhood Asthma. *Environ Health Perspect* 2001; 109:579-82.
- JAAKKOLA, M. S.; JAAKKOLA, J. J. K. Assessment of exposure to environmental tobacco smoke. *Eur Respir J* 1997. 10:2384-97.
- JAAKKOLA, N.; RUOTSALAINEN, R.; JAAKKOLA, J. K. What are the determinants of children's exposure to environmental tobacco smoke at home? *Scan J Soc Med* 1994,2:107-112.

JARVIS, M. J.; RUSSEL, M. A. H.; FEYERABEND, C. Absorption of nicotine and carbon monoxide from passive smoking under natural conditions of exposure. *Thorax* 1983; 38:829-33.

_____; _____; BENOWITZ, N. L. e col. Elimination of cotinine from body fluids: implications for noninvasive measurements of tobacco smoke exposure. *Am J Public Health* 1988; 78:696-8.

_____; STRACHAN, D. P., FEYERABEND C. Determinants of passive smoking in children in Edinburgh. *Am J Publ Health* 1992: 1225-1229.

JOHNSON, E.; IRONS, J.; PATTERSON, R. e col. Serum IgE concentrations in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1974; 54:94-9.

JONES, H. E.; INOUYE, J. C.; MCGERITY, J. L. e col. Atopic disease and serum immunoglobulin-E. *Br J Dermatol* 1975; 92:17-25.

KANG, K.; STEVENS, S. R. Pathophysiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 21(2): 116-21.

KAPP, A. Atopic dermatitis. The skin manifestations of atopy. *Clin Exp Allergy* 1995; 25:210-9.

_____; CZECH, W.; KRUTMANN, J. e col. Eosinophil cationic protein in sera of patient with atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:555-8.

KIMATA, H. Passive smoking and atopic eczema increases levels of nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, neurotrophin-3, and neurotrophin-4. *Allergy Clin, Immunol Int -J World Allergy Org* 2005; 17/1: 36-37.

_____. Passive smoking enhances allergic skin wheal responses in patients with Atopic/Eczema Dermatitis Syndrome. *Allergy Clin Immunol Int* 2003;15:44-45

KJELLMAN, N. I. Effect of parental smoking on IgE levels in children. *Lancet* 1981; 1 (8227): 993-4.

KRÄMER, M. S. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics* 1987; 80:502-11.

_____; OLIVIER, M.; MCLEAN, F. H. E col. Determinants of fetal growth and body proportionality. *Pediatrics* 1990; 86:18-26.

KRÄMER, U.; LEMMEN, C. H.; BEHRENDT, H. e col. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. *Brit J Dermatol* 2004; 150:111-118.

KUBIK, M.; GRZELEWSKA-RZYMOWSKA, I.; KARDAS-SOBANTKA, D. The prevalence of atopic diseases among children and adolescents and describing the strongest risk factor of developing these diseases. *Pol Merkuriusz Lek* 2004; 17(99): 220-4.)

KULIG, M.; BERGMANN, R.; KLETTKE, U. e col. Natural course of sensitization to food and inhalants allergens during the first 6 years of life. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1173-9.

_____; _____; _____ e col. Natural course of sensitization to food and inhalants allergens during the first 6 years of life *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:1173-9.

_____; LUCK, W.; LAU, S. e col. Effect of pre- and postnatal exposure on specific sensitization to food and inhalants allergens during the first 3 years of life. Multicenter allergy study group, Germany. *Allergy* 1999; 54(3): 220-8.¹

_____; _____; WAHN, U. e col. The association between pre- and postnatal tobacco smoke exposure and allergic sensitization during early childhood. *Hum Exp Toxicol* 1999; 18:241-4.

LABRECQUE, M. Feeding and urine cotinine values in babies whose mothers smoke. *Pediatrics* 1989; 83(1) 93-97.

LA GRENADE, L. Dermatology in the Caribbean. *Arch Dermatol* 1995; 131(5): 596-7.

LAUGHTER, D.; ISTVAN, J. A.; TOFTE, S. J. e col. The prevalence of atopic dermatitis in Oregon schoolchildren. *J Am Acad Dermatol* 2000; 43:649-55.

LEUNG, D. Y. M. Pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104(3) s99-s108.

LEUNG, L. Y.; BIEBER, T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003; 361:151-60.

LEVER, R.; MACDONALD, C.; WAUGH, P. e col. Randomized controlled trial of advice on an egg exclusion diet in young children with atopic eczema and sensitivity to eggs. *Pediatr Allergy Immunol* 1998; 9:13- 19.

LEVIN, M. L.; GOLDSTEIN, H.; GERHARDT, P. R. Cancer and tobacco smoking. A preliminary report. *JAMA* 1950 143:336.

LEVY, R. M.; GELFAND, J. M.; YAN, A. C. The epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Dermatol* 2003; 29:101-15.

LOWELL, F. C.; FRANKLIN, W.; MICHOLSEN, A. L. Chronic obstructive pulmonary emphysema. A disease of smokers. *Ann Int Med* 1956; 45:268-1956,

LUDVIGSSON, J. F.; MOSTROM, M.; LUDVIGSSON, J. e col. Exclusive breast-feeding and risk of atopic dermatitis in some 8300 infants. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:201-8.

MACKAY, J.; ERICKSEN, M. *The tobacco atlas*. Geneva: World Health Organization, 2002.

MACHADO, L. Avaliação laboratorial nas alergias mediadas por IgE. In: CARNEIRO-SAMPAIO, M. M. S.; GRUMACH, A. S. *Alergia e Imunologia em Pediatria*. 1. ed. 1. reimp. São Paulo: Sarvier, 1994, p. 229-232.

MAGNUSSON, C. G. M. Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases risk for subsequent infant allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1986; 78:898-904.

MAHÉ, E. Dermatite atopique: Epidemiologie en France, définitions, histoire naturelle, association aux autres manifestations atopiques, scores de gravité, qualité de vie. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:1s131-50.

MARBURY, M. C.; HAMMOND, S. K.; HALEY, N. J. Measuring exposure to environmental tobacco smoke in studies of acute health effects. *Am J Epidemiol* 1993; 137:1089-97.

MENDHALL, W. L.; SHREEVE, K. The effect of tobacco smoke on ciliary action. *J Pharm Exp Therap* 1940; 69:295.

MENEZES, A. M. Epidemiologia do tabagismo. Cap. 1. *J Bras Pneumol* 2004; 30(supl 2): S3-S7.

MONTEFORT, S.; LENICKER, H.; CARUNA, S. e col. Asthma, rhinitis and eczema in Maltese 13-15 years old school children-prevalence, severity and associated factors. *Clin Exper Allergy* 1998; 28:1089-99.

MORREN, M. A.; PRZYBILLA, B.; BAMELIS, M. E col. Atopic dermatitis triggering factors. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31:467-73.

MORROW, R. J.; RITCIE, J. W. K.; BULL, S. B. Maternal cigarette smoking: the effects on umbilical and uterine blood flow velocity. *Am J Obst Gynecol* 1988; 159:1069-1071.

MOTTA, A. A.; KALIL, J.; BARROS, M. T. Testes cutâneos. *Rev Bras Alergia Imunopatol* 2005; 28(2): 73-83.

NALEWAY, A. L.; BELONGIA, E. A.; GREENLEE, R. T. e col. Eczematous skin disease and recall of past diagnoses: implications for smallpox vaccination. *Ann Intern Med* 2003. 139:1-5

NEXMAND, P. H. *Clinical studies of Bernie's prurigo*. Copenhagen: Rosenkilde And Bagger, 1948.

NICOLIE, B. Quel est le traitement des poussées de dermatite atopique de l'enfant? *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:5193-5224.

NOVAK, N.; BIEBER, T.; LEUNG, D. Y. M. Immune mechanisms leading to atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112(6): s128-s139.

ODDOZE, C.; DUBUS, J. C.; BADIÉ, M. e col. Urinary cotinine and exposure to parental smoking in a population of children of asthma. *Clinical Chemistry* 1999; 45(4): 505-9.

OLIVEIRA, M. V. C.; SALES, M. P. U. Tabagismo passivo. *J Bras Pneumol* 2004; 30 (Supl 2): s65-s71.

OLIVEIRA, Z. N. P.; RIVITTI, E. Alergia cutânea. In: CARNEIRO-SAMPAIO, MMS, GRUMACH AS. *Alergia e imunologia em pediatria*. 1. ed. 1. reimp. São Paulo: Sarvier, 1994, p. 98-109.

ORGANIZAÇÃO PANAMERICANA DE SAÚDE (Divisão Brasil). SEOANE, M.; PRADO, R. *Tabaco e pobreza: um ciclo vicioso*. Disponível em: <<http://www.opas.org.br/mostrant.cfm?codigodest=213>>. Acesso em: 18 dez. 2005.

PAJNO, G. B.; PERONI, D. G.; BARBERIO, G. e col. Predictive features for persistence of atopic dermatitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2003; 14:292-5.

PATRIZI, A.; GUERRINI, V.; RICCI, G. e col. The natural history of sensitization to food and aeroallergens in atopic dermatitis: a 4-year follow-up. *Pediatr Dermatol* 2000; 17:261-5.

PEREIRA, G. M. Seleção de participantes para um estudo. In: _____. *Epidemiologia: teoria e prática*. 5. ed. Rio De Janeiro: Guanabara Koogan, 2001.

PETERSON, E. L.; JOHNSON, C. C.; OWBNY, D. R. Use Of Urinary Cotinine and Questionnaires in the Evaluation of Infant Exposure to Tobacco Smoke in Epidemiological Studies. *J Clin Epidemiol* 1997; 50:917-23.

PURVIS, D. J.; THOMPSON, J. M. D.; ROBINSON, C. E. Risk factors for atopic dermatitis in New Zealand children at 3-5 years of age. *Br J Dermatol* 2005; 152:742-9.

QURESHI, A. I.; FAREED, M.; SURI, K. e col. Cigarette smoking among spouses: another risk factor for stroke in women. *Stroke* 2005; 36(9): e74-6.

RAJKA, G.; LANGELAND, T. Grading of the severity of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockholm)* 1989; 144 (suppl.):13-14.

RANCÉ, F. Quelle est l'utilité des examens complementaires pour le diagnostic et la prise en charge de la dermatite atopique? *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132: s53-s63.

REESE, A. C; JAMES, I. R.; LANDAU, L. I. e col. Relationship between urinary cotinine level and diagnosis in children admitted to hospital. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:66-70.

RELOLLE-KAMPCZYK, E. U.; REHWAGEN, M. e col. Passive smoking, excretion of metabolites, and health effects: results of the Leipzig's allergy risk study (Lars). *Arch Environ Health* 2002;57: 326-341.

- RICKERT, W. S. *Environmental tobacco smoke: properties, measurement techniques and applications*. 1999. Disponível em: <http:// tobacco.who.int>. Acesso em: 23 maio 2005.
- RIGATTO, M. O fumo e seus efeitos sobre o binômio mãe-filho. *Perinatologia Social*. São Paulo: Fundo Editorial. BYX-Prociencx, 1984.
- ROSEMBERG, J. *Tabagismo, sério problema de saúde pública*. 2. ed. São Paulo: Almed, 1987.
- ROSENZWEIG, S. D.; HOLLAND, S. M. M. In: *White cells defects*. LEUNG, D. Y. M.; SAMSON, H. A.; GEHA, R. S.; SZEFLER, S. J. *Pediatric allergy*. Chicago: United States: MOSBY 2003, 12:130-142.
- RUBSTEIN, K. E.; SCHNEIDER, R. S; ULMANN, E. F. Homogeneous enzyme immunoassay: a new immunochemical technique, *Biochem Biophys Res Commun* 1972; 47.
- RUMOLD, R.; JYRALA, M.; DIAZ-SANCHEZ, D. Secondhand smoke induces allergic sensitization in mice. *J Immunol* 2001; 167:4765-4770.
- RUZICKA, T.; RING, J. Enhanced releasability of prostaglandin E2 and Leukotriens b4 and c4 from leukocytes of patients with atopic eczema. *Acta Dermatol Venereol* 1987; 67:469-75.
- SAID, G.; ZAKOLAR, J.; LELLOUCH, J. e col. Paternal smoking related to adenoidectomy and tonsillectomy in children. *J Epidemiol. Community health* 1978; 32:97.
- SAMPSON, H. A. Food allergy. Part 1. Immunopathogenesis and clinical disorders. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:717-728.
- SANDLER, D. P.; COMSTOCK, G. W.; HELSING, K. J. e col. Deaths from all causes in nonsmokers who lived with smokers. *Am J Public Health* 1989; 79:163-167.
- SASSON, J. M.; HARLEY, N. J.; HOFFMANN D e col. Cigarette smoking and neoplasia of the uterine cervix: smoke constituents in cervical mucus. *N Engl J Med* 1985 ; 312(5): 315-6.
- SCHÄFER, T.; DIRSCHELD, P.; KUNZ, B. e col. Maternal smoking during pregnancy and lactation increases the risk of atopic eczema in the offspring. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36:550-55.
- _____; HEINRICH, J.; WJST, M. e col. Indoor risk factors for atopic eczema in school children from East Germany. *Environ Research Section A* 1999; 81:151-8.
- _____; _____; _____ e col. Association between severity of atopic eczema and degree of sensitization to aeroallergens in school children. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104:1280-84.

SCHERER, G.; RICHTER, E. Biomonitoring exposure to environmental tobacco smoke (ETS): a critical reappraisal. *Human Exper Toxicol* 1997; 16:449-459.

SCHULTZ-LARSEN, L. .F; DIEPGEN, T.; SVENSSON, A. The occurrence of atopic dermatitis in North Europe: an international questionnaire study. *J Am Acad Dermatol* 1996; 34:760-64.

SECRETARIA DO TRABALHO DO DISTRITO FEDERAL (Brasil). Disponível em: <<http://www.trabalho.df.gov.br/>>. Acesso em: 15 fev. 2006.

SELÇUK, Z. T.; COGLAR, T.; ENUNLIS, T. e col. The prevalence of allergic disease in primary schoolchildren in Erdine, Turkey. *Clin Exper Allergy* 1997; 27:262-269.

SEPKOVIC, D. W.; HALEY, N. J. Biomedical applications of cotinina quantification in smoking related research. *Am J Public Health* 1985; 75:663-665.

SEYMOR, B. W.; PINKERTON, K. E.; FRIEBERTSHAUSER, K. E. e col. Second-hand smoke is an adjuvant for T helper-2 responses in a murine model of allergy. *Allergy* 1997; 159:6169-75.

SHAH, D.; HALES, J.; COOPER, D. e col. Recognition of pathogenically relevant house dust mite hypersensitivity in adults with atopic dermatitis: a new approach? *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:1012-18.

SHIONO, P. H.; KLEBANOFF, M. A.; RHOADS, G. G. Smoking and drinking during pregnancy. Their effects on preterm birth. *JAMA* 1986; 255(1):82-84.

SICHERER, S. H.; SAMPSON, H. A. Food hypersensitivity and atopic dermatitis. Pathophysiology, epidemiology, diagnosis and management. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104 (suppl.): 114-22.

SIMPSON, E. L.; HANIFIN, J. M. Atopic dermatitis. *Med Clinics North Am* 2006; 90, 1: 1-6.

SIMPSON, W. J. A preliminary report of cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am J Obstet Gynecol* 1957; 73:808-15.

SONTAG, L. W. The effect of cigarette smoking during pregnancy upon the fetal heart rate. *Am J Obstet Gynecol* 1935; 29:77.

SOOTHILL, P. W.; MORAFSA, W.; AYIDA, G. A. e col. Maternal smoking and carboxyhaemoglobin and blood gas levels. *Br J Obstet Gynaecol* 1996; 103:78-82.

SPERGEL, J. M.; PALLER, A. S. Atopic dermatitis and the atopic march. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112:s118-127.

SPITZER, W. O.; LAWRENCE, V.; DALES, R. e col. Links between passive smoking and disease: a best-evidence synthesis. A report of the working group of passive smoking. *Clin Invest Med* 1990,13:17-42.

STEIN, Z.; KLINE, J. Smoking, alcohol and reproduction. *Am J Public Health* 1983; 73:1154-1156.

STICK, S. M.; BURTON, P. R.; GURRIN, L. e col. Effects of maternal smoking during pregnancy and a family history of asthma on respiratory function in newborn infants. *Lancet*. 1996; 348:1060-1064.

STRACHAN, D. P. Family size, infection and atopy: the first decade of the hygiene hypothesis. *Thorax* 2000; 55(Suppl.): 502-10.

STRACHAN D.P.; COOK, D. Health effects of passive smoking- 1. Parental smoking and respiratory illness in infants in early childhood. *Thorax* 1997; 52(10):905-14.

_____; _____. Health effects of passive smoking for parental smoking 4, middle ear disease, and adenotonsillectomy in children. *Thorax* 1998; 53:50-6.

_____; _____. Parental smoking and allergic sensitization in children. Health effects of passive smoking 5. *Thorax* 1998; 53:117-23.

SU, J. C.; KEMP, A. S.; VARIGOS, G. A. e col. Atopic eczema. Its impact on the family and financial costs. *Arch Dis Child* 1997; 76:159-162.

TAGER, I. B.; WEISS, S. T.; MUNOZ, A. e col. Longitudinal study of effects of maternal smoking on pulmonary function in children. *N Engl J Med* 1983; 309:699-703.

TAÏEB, A. Dermatite atopique. *Ann Dermatol Venereol* 2005; 132:535-43.

TAN, B. B.; WEALD, D.; STRICKLAND, I. e col. Double-blind controlled trial of effect of house dust mites allergen avoidance on atopic dermatitis. *Lancet* 1996; 347:15-8.

TUPKER, R. A.; DE MONCHY, J. G.; COENRAADS, P. J. e col. Induction of atopic dermatitis by inhalation of housed dust mite. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 97:1064-1070.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ. SISTEMAS DE BIBLIOTECAS. Normas para apresentação de documentos científicos. Curitiba: Editora da UFPR, 2000.

US DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, PUBLIC HEALTH SERVICE. A report of the surgeon general. 1995.

US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. Tabaquismo y salud en las Américas. Center Of Disease Control, Office on Smoking and Health, DHHS PUBLICATION N° 92-8420, 1992.

US DEPARTMENT OF HEALTH, EDUCATION AND WELFARE. Tobacco and health, 1964.

VICKERS, C. F. A controlled-trial of house dust mite eradication using natamycin in homes of patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990 Mar; 122(3): 426.

VILLAR, T.; HOLGATE, T. IgE smoking and lung function. *Clin Exp Allergy* 1994; 24(6):508-10.

WANDALSEN, G. F.; CAMELO-NUNES, I. C.; MELLO, K. C. Fatores de risco para eczema atópico. *Rev Bras Saude Matern Infant* 2005 5(1):19-25.

WEISS, S. T.; TAGER, I. B.; SPEIZER, F. E. Passive smoking. Its relationship to respiratory symptoms, pulmonary function and nonspecific bronchial responsiveness. *Chest* 1983; 84(6): 651-2.

WERFEL, T.; BREUER, K. Role of food allergy in atopic dermatitis. *Curr Op Allergy Clin Immunol* 2004; 4:379-85.

_____; KAPP, A. Environmental and other major provocation factors in atopic dermatitis. *Allergy* 1998, 53:731-739.

WICKMANN, M.; NORDVALL, S. L.; PERSHAGEN, G. Risk factors in early childhood for sensitization to airborne allergens. *Pediatr Allergy Immunol* 1992; 3:128-33.

WILLIAMS, H. C.; BURNEY, P. G.; PEMBROKE HAY, R. J. The UK Working Party 's diagnostic criteria for atopic dermatitis. III. Independent hospital validation. *Br J Dermatol* 1994; 131:383-96.

WILLIAMS, H.; ROBERTSON, C.; STEWART, A. e col. Worldwide variations in the prevalence of symptoms of atopic dermatitis in the ISAAC. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103:125-83.

WILLIAMS, H. C. Epidemiology of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 2000; 25:522-9.

_____. Atopic dermatitis. *N Engl J Med*. 2005; 352: 2314-24.

WINKELSTEIN, M. L.; TARZIAN, A.; WOOD, R. A. Parental smoking behaviour and passive smoke exposure in children with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1997; 78:419-23.

WISE, F.; SULZBERGER, M. B. Footnote on the problem of eczema: Neurodermatitis and lichenification. In: WISE, F.; SULZBERGER, M. B. *The 1933 yearbook of dermatology and syphilology*. Chicago: Yearbook. 1933, p. 38-39.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Tobacco free initiative. Why is tobacco a public health priority? 2005. Disponível em: <<http://www.who.int/tobacco/en/>>. Acesso em: 19 dez. 2005.

WÜTHRICH, B.; SCHIMID-GRENDELMEIER, P. Definition and diagnosis of intrinsic versus extrinsic atopic dermatitis. In: LEUNG; BIEBER. *Atopic dermatitis*. 1. ed. New York, Basel: Marcel Dekker, 2002.

_____; _____. The atopic eczema/dermatitis syndrome. Epidemiology, natural course, and immunology of the IgE-associated syndrome. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2003; 13(1):1-5.

YAMADA, E.; VANNA, A.; NASPITZ, C. e col. International study of asthma and allergy in childhood. Validation of the written component of eczema component and prevalence of atopic dermatitis among Brazilian children. *J Investig Allergy Clin Immunol* 2002; 12:34-41.

YEMANEBERHAN, H.; FLOHR, C.; LEWIS, A. S. e col. Prevalence and associated factors of atopic dermatitis symptoms in rural and urban Ethiopia. *Clin Exp Allergy* 2004 May; 34(5): 779-85.

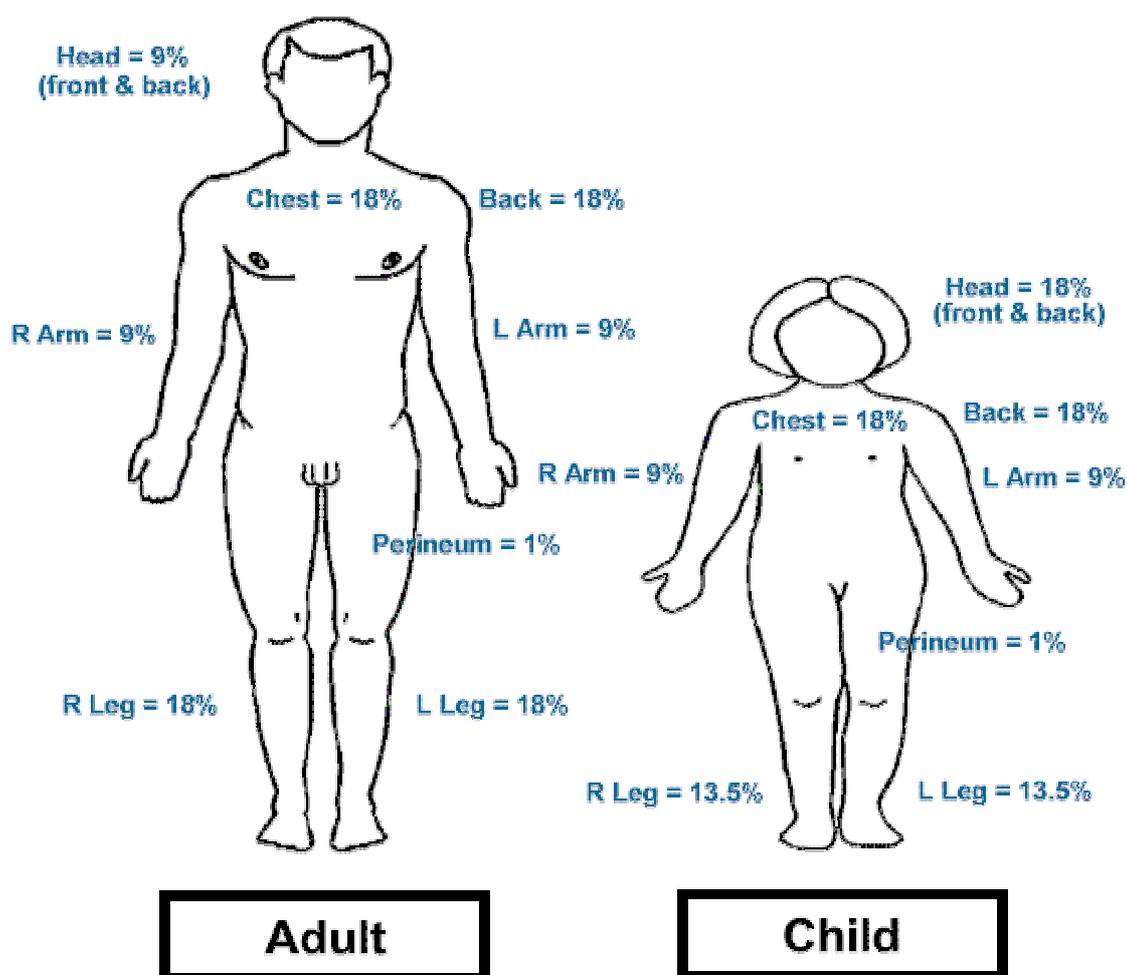
ZAHLEN, K.; NILSEN, O. G. Gas chromatographic analysis of nicotine in hair. *Environ Technol* 1990; 11: 353-64.

ZAVADNIAK, A. F.; ROSARIO, N. A. Regulação da síntese de IgE. *Rev Bras Alergia Immunopatol* 2005; 28(2): 65-73.

ZEIGER, R. S.; HELLER, L. The development and prediction of atopy in high-risk children: follow-up at age seven years in a prospective randomized study of combined maternal and infant food allergen avoidance. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95(6): 1179-90.

ANEXOS

ANEXO 1 – Área de acometimento cutâneo de acordo com a regra dos 9 dos queimados



Fonte: Disponível em: <<http://www.metrohealth.org/clinical/burn/rule.asp>>. Acesso em: 1º maio 2006.

Legendas: *Adult* – Adulto; *Back* – Costas; *Chest* – Peito; *Child* – Criança; *Head (front & back)* – Cabeça (parte frontal e parte posterior); *L Arm* – Braço esquerdo; *L Leg* – Perna esquerda; *Perineum* – Períneo; *R Arm* – Braço direito; *R Leg* – Perna direita.

ANEXO 2 – Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde

Termo de Consentimento Livre Esclarecido

Título do Estudo: A Exposição Passiva ao Fumo como Fator de Risco para o Desenvolvimento de Dermatite Atópica em Crianças de 2 a 12 anos de Idade no Hospital Universitário de Brasília.

Os avanços na saúde dependem de estudos e pesquisas e eu desejo desenvolver uma pesquisa que pretende avaliar um problema de pele muito comum na infância, que o seu filho possui, chamado dermatite atópica, e a sua relação com a presença de fumo ambiental. Para tanto, a sua participação é importante e eu gostaria de convidá-lo(a) para fazer parte deste estudo, com seu filho(a).

O nosso objetivo é conhecer mais a fundo as alergias na infância e, em especial, a dermatite atópica e os efeitos do fumo nessa alergia e nas pessoas.

Caso participe do estudo, será necessário responder alguns dados de um questionário e colher alguns exames que ajudarão na pesquisa e também no tratamento da dermatite atópica que seu filho(a) possui. Os exames realizados serão a coleta de uma amostra de urina, de duas amostras de fezes e a coleta de sangue, através de uma pequena picada que será feita no braço do seu filho(a). Não será realizado qualquer procedimento que possa ocasionar dor ou sofrimento ao seu filho(a).

Todas as informações referentes à pesquisa poderão ser pedidas a qualquer momento, assim como a negativa de participação ou a retirada do estudo podem ser requisitadas a qualquer momento, sem prejuízo a seu filho ou ao senhor(a).

Pela participação no estudo, a senhora ou o seu filho não receberão qualquer valor, mas tem a garantia de que todas as despesas estarão sob a minha responsabilidade, o pesquisador. O nome de seu filho não aparecerá em nenhum momento do estudo, pois será identificado por um número. Os dados da pesquisa serão avaliados conjuntamente com várias outras crianças, não sendo divulgada a identidade do seu filho.

O senhor(a) tem o direito de perguntar qualquer coisa sobre a pesquisa a qualquer momento e de ser informado(a) sobre os resultados.

Eu, _____, li e ouvi o esclarecimento acima e compreendi para que serve o estudo a que meu filho será submetido. A explicação que recebi esclarece os riscos e benefícios do estudo. Eu entendi que sou livre para interromper a minha participação no estudo a qualquer momento, sem justificar a minha decisão e que não serei penalizado(a) por isto. Sei que o nome do

meu filho não será divulgado, que não terei despesas e que não receberei dinheiro para a participação no estudo.

DECLARO, outrossim, que após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que foi explicado, consinto voluntariamente que meu dependente legal participe do estudo.

Eu concordo em participar do estudo.

Brasília. / / .

Assinatura do voluntário responsável pelo menor e número da identidade:

Assinatura do pesquisador responsável:

Telefone de contato do pesquisador – (61) 3328-5676

ANEXO 3 – Questionários

Questionário

Paciente no.

FUMO E DERMATITE ATÓPICA

Entrevistador:	Data: / /
----------------	-----------

Identificação

Nome da criança:			
Data de nascimento: / /	Idade (anos):	Sexo: <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F	
Nome do pai:		Idade (anos):	
Escolaridade do pai (anos de estudo concluídos):			
<input type="checkbox"/> Zero (analfabeto) <input type="checkbox"/> 1 a 3 anos <input type="checkbox"/> 4 a 7 anos <input type="checkbox"/> 8 a 11 anos <input type="checkbox"/> 12 anos ou mais			
Nome da mãe:		Idade (anos):	
Escolaridade da mãe (anos de estudo concluídos):			
<input type="checkbox"/> Zero (analfabeta) <input type="checkbox"/> 1 a 3 anos <input type="checkbox"/> 4 a 7 anos <input type="checkbox"/> 8 a 11 anos <input type="checkbox"/> 12 anos ou mais			
Telefones	Casa:()	Trabalho:()	Celular:()
Endereço (casa):		CEP:	
Endereço (trab.):		CEP:	
Outros contatos (avós, vizinhos, p. ex):			

Caracterização da doença

Diagnóstico Critérios de Hanifin e Rajka <input type="checkbox"/> Menores (Quantos?____) <input type="checkbox"/> Maiores (Quantos?____)
Gravidade da doença Critérios de Rajka e Langeland <input type="checkbox"/> Leve <input type="checkbox"/> Moderada <input type="checkbox"/> Severa

História Familiar (risco de atopia)

Asma?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim/Especificar (pai, mãe, irmão):
Rinite alérgica?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim/ Especificar (pai, mãe, irmão):
Dermatite atópica?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim/ Especificar (pai, mãe, irmão):

História Pessoal (risco de atopia)

Asma?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim
Rinite alérgica?	<input type="checkbox"/> Não	<input type="checkbox"/> Sim

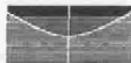
Exposição passiva da criança ao fumo

Número de fumantes em domicílio?		
<input type="checkbox"/> Nenhum <input type="checkbox"/> 1 ou mais Especificar quem fuma:		
Exposição atual	Frequência (horas por dia)	Há quanto tempo (meses ou anos)
Se há fumantes em domicílio, quantos cigarros são consumidos (somar o consumo de todos os fumantes):		
<input type="checkbox"/> até 10 cigarros por dia (discreta) <input type="checkbox"/> de 11 a 20 cigarros por dia (moderada) <input type="checkbox"/> 21 ou mais cigarros por dia (intensa)		
Tamanho do domicílio:		
Quantos cômodos: ()		
Pessoas por cômodo: ()		
Ventilação: () janelas () porta		

ANEXO 4- Exames Laboratoriais

IgE total: _____ UI/ml
IgE específica Leite: _____ UI/ml Ovo: Clara _____ UI/mL; Gema _____ UI/ml Poeira doméstica: _____ UI/ml Ácaros: <i>D. farinae</i> : _____ UI/ml; <i>B. tropicalis</i> : _____ UI/ml; <i>D. pteronyssinus</i> : _____ UI/ml
EPF 1 ^a . amostra: 2 ^a . amostra:
Cotina/creatinina urinária: _____ ng/ml

ANEXO 5 – Termo de Aprovação



Universidade de Brasília
Faculdade de Ciências da Saúde
Comitê de Ética em Pesquisa –CEP/FS

PROCESSO DE ANÁLISE DE PROJETO DE PESQUISA

Registro do Projeto: 077/2005

Título do Projeto: “A exposição passiva ao fumo como fator de risco para o desenvolvimento de dermatite atópica em crianças de dois a doze anos de idade”.

Pesquisadora Responsável: Adriana Aragão Craveiro Leite

Data de Entrada: 24/08/2005.

Com base nas Resoluções 196/96, do CNS/MS, que regulamenta a ética da pesquisa em seres humanos, o Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, após análise dos aspectos éticos e do contexto técnico-científico, resolveu **APROVAR** o projeto 077/2005 com o título: “A exposição passiva ao fumo como fator de risco para o desenvolvimento de dermatite atópica em crianças de dois a doze anos de idade”. Analisado da 9ª Reunião, realizada no dia 08 de novembro de 2005.

O pesquisador responsável fica, desde já, notificado da obrigatoriedade da apresentação de um relatório semestral e relatório final sucinto e objetivo sobre o desenvolvimento do Projeto, no prazo de 1 (um) ano a contar da presente data (item VII.13 da Resolução 196/96).

Brasília, 08 de novembro de 2005.

Prof. Dr. Jorge Alberto Cordon Portillo
Coordenador do CEP-FS/UnB

Campus Universitário Darcy Ribeiro
Faculdade de Ciências da Saúde
Cep: 70.910-900