

# Atopy risk factors at birth and in adulthood

*Fatores de risco para atopia no nascimento e na idade adulta*

Erica Ferraz<sup>1</sup>, Clécia Aparecida Garcia<sup>2</sup>, Heloísa Bettiol<sup>3</sup>,  
Roseane Durães Caldeira<sup>1</sup>, Viviane Cunha Cardoso<sup>3</sup>, Luiza Karla Arruda<sup>4</sup>,  
Marco Antônio Barbieri<sup>5</sup>, Elcio Oliveira Vianna<sup>4</sup>

## Resumo

**Objetivo:** Estudar a associação entre atopia e variáveis como peso, comprimento e nível socioeconômico no nascimento e na idade adulta jovem.

**Métodos:** Foram investigados 2.063 indivíduos em um estudo prospectivo de coorte de nascimento com indivíduos nascidos em Ribeirão Preto (SP), em 1978/1979, e examinados aos 23-25 anos de idade. Realizaram-se testes cutâneos de puntura (TCP) para oito alérgenos comuns no Brasil. Foram considerados atópicos os indivíduos que apresentaram reação papular  $\geq 3$  mm para um ou mais dos oito alérgenos testados. A fim de avaliar a associação entre atopia e variáveis no nascimento e na idade adulta, utilizamos o modelo log-binomial (modelo linear generalizado).

**Resultados:** A prevalência de TCP positivo foi de 47,6%. O gênero masculino esteve associado a aumento do risco de atopia [risco relativo (RR) = 1,18; intervalo de confiança de 95% (IC95%) 1,07-1,30]. O baixo nível de escolaridade foi um fator de proteção contra atopia, com um RR = 0,74; IC95% 0,62-0,89. A convivência com um fumante na infância também esteve associada a um menor risco de atopia (RR = 0,87; IC95% 0,79-0,96). Peso e comprimento ao nascer, ordem de nascimento, idade materna e restrição de crescimento intrauterino não estiveram associados a TPC positivo.

**Conclusões:** Este estudo demonstrou que o gênero masculino esteve associado a um aumento do risco de atopia. O baixo nível socioeconômico, estabelecido pelo baixo nível de escolaridade, foi um fator de proteção contra a atopia. Esses dados estão de acordo com a teoria da higiene.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):336-342: Alérgenos, alergia, fatores de risco, teste cutâneo.*

## Introdução

Há um interesse cada vez maior na origem pré-natal da saúde e da doença como sugerida inicialmente por Barker<sup>1</sup>. De acordo com essa hipótese, as características do crescimento e da maturidade fetal (programação) podem ter influência

## Abstract

**Objective:** To study the association between atopy and variables such as weight, length, and socioeconomic level at birth and in young adulthood.

**Methods:** A total of 2,063 subjects were investigated in a prospective birth cohort study of individuals born in Ribeirão Preto, Brazil, in 1978/1979, and examined at the age of 23-25 years. Skin prick tests (SPT) for eight common allergens in Brazil were performed. Subjects with a wheal reaction  $\geq 3$  mm to one or more of the eight allergens tested were considered to be atopic. We used the log-binomial model (generalized linear model) in order to assess the association between atopy and birth or adult variables.

**Results:** The prevalence of positive SPT was 47.6%. Male gender was associated with an increased risk of atopy (relative risk [RR] = 1.18; 95% confidence interval [95%CI] 1.07-1.30). Low level of schooling was a protective factor against atopy, with a RR = 0.74; 95%CI 0.62-0.89. Living with a smoker in childhood was also associated with lower risk of atopy (RR = 0.87; 95%CI 0.79-0.96). Birth weight, length and order, maternal age, and intrauterine growth restriction were not associated with positive SPT.

**Conclusions:** This study showed that male gender was associated with an increased risk of atopy. Low socioeconomic status, assessed by low level of schooling, was a protective factor against atopy. These data agree with the hygiene hypothesis.

*J Pediatr (Rio J). 2011;87(4):336-342: Allergens, allergy, risk factors, skin test.*

sobre a possibilidade de várias doenças mais tarde. A implicação dessa nova linha de pensamento para o estudo da doença alérgica logo se tornou evidente, visto que evidências preliminares já haviam indicado um envolvimento ativo do

1. Doutora. Departamento de Clínica Médica, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto (FMRP), Universidade de São Paulo (USP), Ribeirão Preto, SP.

2. Mestre. Departamento de Puericultura e Pediatria, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP.

3. Doutora. Departamento de Puericultura e Pediatria, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP.

4. Livre-docente, Departamento de Clínica Médica, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP.

5. Professor titular, Departamento de Puericultura e Pediatria, FMRP, USP, Ribeirão Preto, SP.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Apoio financeiro: Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

**Como citar este artigo:** Ferraz E, Garcia CA, Bettiol H, Caldeira RD, Cardoso VC, Arruda LK, et al. Atopy risk factors at birth and in adulthood. *J Pediatr (Rio J)*. 2011;87(4):336-42.

Artigo submetido em 21.12.10, aceito em 25.05.11.

doi:10.2223/JPED.2114

ambiente pré-natal no desenvolvimento de estados alérgicos em crianças<sup>2</sup>. Como os parâmetros antropométricos no nascimento refletem o crescimento fetal e, até certo ponto, o estado intrauterino e nutricional, vários estudos examinaram a relação entre essas medidas e a doença atópica<sup>2-7</sup>.

Apenas fatores genéticos são insuficientes para explicar as diferenças substanciais na prevalência de doenças alérgicas entre populações etnicamente semelhantes ou o aumento da sua prevalência. Dessa forma, a expressão das doenças alérgicas pode ser fortemente influenciada por fatores ambientais. Uma longa lista de fatores ambientais e/ou de estilo de vida associados à atopia inclui poluição do ar interno e externo<sup>8</sup>, nutrição<sup>9</sup>, exposição a alérgenos<sup>10</sup>, nível socioeconômico<sup>11</sup>, infecções, tamanho da família<sup>12</sup>, e fatores gestacionais e perinatais<sup>3,5,6,11,13</sup>. No entanto, a maioria desses fatores não demonstrou, até o momento, uma associação clara e consistente com fenótipos atópicos em estudos epidemiológicos.

Foram, portanto, investigadas características de uma coorte ao nascimento e na idade adulta e suas associações com o risco de sensibilização atópica na idade adulta jovem, a fim de testar a hipótese de que fatores no nascimento podem interferir na prevalência da atopia.

### Casuística e métodos

Ribeirão Preto, uma cidade localizada a 250 milhas (aproximadamente 402 km) do mar, latitude 21° 11' sul e longitude 47° 49' oeste, é uma das cidades mais ricas do Brasil, com aproximadamente 550.000 habitantes.

A coorte original consistiu em 6.827 nascidos vivos de Ribeirão Preto, e abrangeu 98% das crianças nascidas na cidade entre 01/06/1978 e 31/05/1979. A coleta de dados iniciou no nascimento, e os dados do acompanhamento do estado de saúde dos indivíduos foram coletados em várias idades. Para o acompanhamento no início da idade adulta em 2002-2004, os indivíduos cujas mães não residiam em Ribeirão Preto na época do parto (2.094) foram excluídos do estudo. Assim, 6.973 indivíduos nascidos vivos permaneceram no estudo, 6.827 unigênitos e 146 gemelares. Dos 6.827 unigênitos, 343 faleceram antes dos 20 anos de idade. Dos 6.484 vivos aos 20 anos, 5.665 foram identificados para o acompanhamento. A amostra de acompanhamento foi reconstituída a partir dos prontuários originais de nascimento contendo os endereços dos bebês nascidos vivos incluídos no estudo, e a partir dos endereços atualizados extraídos de vários bancos de dados, incluído o banco de dados do Sistema Único de Saúde, listas de usuários de planos de saúde privados, prontuários escolares do acompanhamento realizado em 1987-1989, e prontuários do recrutamento militar pertencentes à coorte original. Um em cada três dos 5.665 indivíduos que viviam na mesma área geográfica foram aleatoriamente escolhidos para avaliação aos 23-25 anos, com base em uma lista de nomes de participantes previamente projetada e sorteada a partir dos bancos de dados descritos acima. A seleção foi realizada com base na caracterização geoeconômica da cidade, que é constituída de quatro regiões geográficas definidas pela renda do chefe da família e classificadas como "pobre", "média-baixa", mé-

dia-alta" e "rica"<sup>14</sup>. Ocorreram perdas (705) devido à recusa em participar, prisão, morte após os 20 anos de idade, e inviabilidade de comparecer à entrevista. Em caso de recusa ou impossibilidade de participar, entrou-se em contato com o próximo nome da lista, utilizando-se a mesma base de amostragem. A amostra final resultou em 2.063 adultos jovens (Tabela 1). A descrição completa das características da amostra e dos métodos foi publicada em outro local<sup>15</sup>. O fluxograma da amostra é apresentado na Figura 1.

Os objetivos da pesquisa inicial foram analisar o comportamento de alguns indicadores de saúde perinatal e suas associações com as variáveis sociais e biológicas das mães e dos recém-nascidos, avaliar a utilização dos serviços de saúde para assistência pré-natal, ao parto e ao recém-nascido, e relacionar esses dados à mortalidade durante o primeiro ano de vida<sup>17</sup>. Os participantes do estudo foram acompanhados até 2002/2004, com o propósito específico de investigar a contribuição dos eventos do início da vida para a ocorrência de doenças não transmissíveis<sup>18</sup>.

Entre os 2.063 indivíduos que compareceram aos exames, 1.915 realizaram o teste cutâneo de puntura (TCP), significando que não há informações sobre a resposta aos alérgenos de 148 participantes, devido à recusa ou ao uso de medicamentos que poderiam interferir com o TCP, e cinco indivíduos foram excluídos por apresentarem reação ao diluente. Portanto, a amostra analisada foi de 1.910.

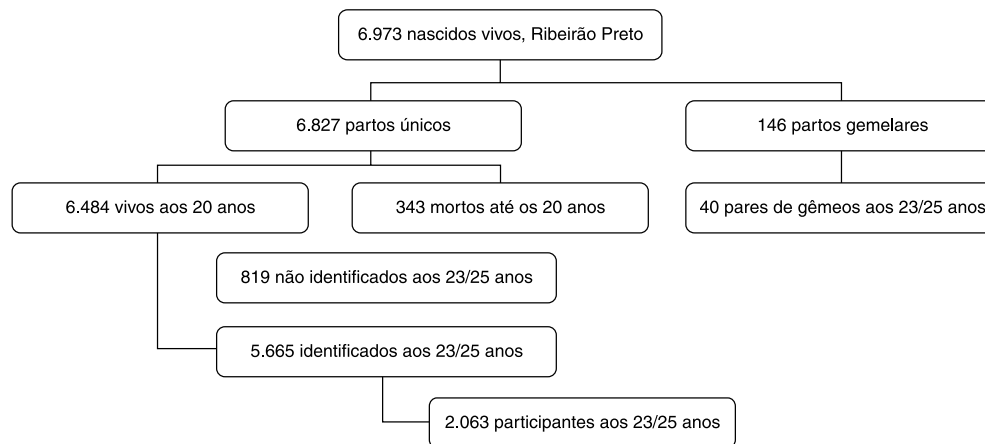
**Tabela 1** - Características sociodemográficas dos adultos jovens com idade entre 23-25 anos. Ribeirão Preto, 2002/2004

Variáveis	n	%
Sexo		
Masculino	995	48,2
Feminino	1.068	51,8
Cor da pele*		
Branca	1.367	66,3
Parda	666	32,3
Amarela	30	1,5
Anos de escolaridade		
Menos de 8	320	15,5
De 9 a 11	1.039	50,4
12 ou mais	704	34,1
Ocupação		
Não manual	434	21,0
Manual qualificada	342	16,6
Manual semi-qualificada	366	17,7
Manual não qualificada	429	20,8
Fora da PEA	490	23,8
Não informada	2	0,1
Estado civil†		
Coabitam com um parceiro	661	32,0
Não coabitam com um parceiro	1.402	68,0
Filhos		
Com filhos	562	27,2
Sem filhos	1.501	72,8
Total	2.063	100

PEA = população economicamente ativa.

\* Segundo as medidas raciais do censo brasileiro, que considera a cor da pele autorreferida.

† O conceito de coabitação inclui os indivíduos casados e os que vivem com um companheiro sem estarem casados.



Fonte: Barbieri et al.<sup>16</sup>.

**Figura 1** - Base de amostragem da coorte de nascimento de 1978/1979

As variáveis estudadas foram comprimento (classificado como < 47 cm, 47-48,9 cm, 49-50 cm e  $\geq$  51 cm) e peso (classificado como < 2.500 g, 2.500-2.999 g, 3.000-3.999 g e  $\geq$  4.000 g) ao nascer, restrição de crescimento intrauterino (RCIU) (classificado como não ou sim), gênero (classificado como feminino ou masculino), ordem de nascimento (classificada como primeiro, segundo, terceiro e  $\geq$  quarto filho), idade materna (classificada como < 20 anos, 20-34 anos e  $\geq$  35 anos), convivência com pais fumantes durante a idade pré-escolar (classificada como sim ou não) e escolaridade (classificada como 1-8 anos, 9-11 anos e  $\geq$  12 anos de estudo). A análise do tabagismo doméstico limitou-se à idade pré-escolar e aos pais a fim de selecionar a exposição significativa à fumaça de segunda mão, visto que a exposição à fumaça em casa provavelmente diminuiria durante os anos escolares, e a possível exposição a outros parentes fumantes não seria muito importante. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo. Todos os participantes assinaram um termo de consentimento livre e informado para participar do estudo.

O conceito de RCIU baseou-se na razão do peso ao nascer (RPN), ou seja, a razão entre o peso do recém-nascido e a média do peso ao nascer da população local para cada idade gestacional e específica de cada sexo. Os indivíduos foram classificados como sem restrição de crescimento (RPN  $\geq$  0,85), com restrição de crescimento moderado (RPN < 0,85 e  $\geq$  0,75), e com restrição de crescimento grave (RPN < 0,75)<sup>16</sup>.

O TCP para alergia foi realizado utilizando-se oito extratos de alérgenos inalantes comuns no Brasil, a saber: grama, cachorro, gato, *Dermatophagoides farinae*, *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Penicillium notatum*, *Alternaria alternata* e *Aspergillus fumigatus*, mais solução salina fisiológica como

controle negativo. As reações cutâneas a cada alérgeno testado foram registradas depois de 15 min como a média entre o diâmetro máximo da pápula e o diâmetro perpendicular ao máximo. Foram considerados atópicos os indivíduos com reação papular  $\geq$  3 mm para um ou mais dos oito alérgenos testados<sup>19</sup>. Os testes e medições foram realizados no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, e adotaram-se procedimentos rigorosos de segurança em todas as etapas do estudo<sup>20</sup>.

### Análise estatística

Foi realizada primeiramente uma análise exploratória utilizando-se tabelas de frequência. Foi empregado o modelo log-binomial (modelo linear generalizado) para determinar a associação entre peso (ou comprimento) ao nascer e atopia, e também a relação entre as variáveis de controle. A função de ligação desse modelo é o logaritmo da proporção em estudo, e a distribuição do erro é binomial. A medida do efeito desse modelo também é risco relativo (RR)<sup>21</sup>.

Para as covariáveis  $k$ , o modelo é escrito da seguinte forma:  $\log(\pi) = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2 + \dots + \beta_k x_k$ ,

onde  $\pi$  é a probabilidade de sucesso, isto é, a proporção de indivíduos doentes no grupo,  $x_i$  são as covariáveis, e  $\beta_i$  os parâmetros do modelo. O RR estimado de uma determinada variável é  $\exp(\beta_i)$ .

### Resultados

Entre os indivíduos que realizaram o TCP ( $n = 1.910$ ), a distribuição entre os gêneros foi de 48,8% (933/1.910) de homens e 51,2% (977/1.910) de mulheres; 6,4% (123/1.910) dos indivíduos apresentaram baixo peso ao nascer (< 2.500 g), 11,1% (211/1.901) apresentaram baixo comprimento ao

nascer (< 47 cm), e 14,3% (273/1.910) apresentaram RCIU; 38,9% (736/1.894) eram primogênitos, e 12,1% (229/1.898) eram filhos de mães com idade inferior a 20 anos; 63,0% (1.187/1.884) viviam com um fumante em casa durante a infância, e 15,3% (292/1.910) dos indivíduos tinham menos de 8 anos de estudo.

A prevalência geral de atopia (pelo menos uma reação positiva no TCP) foi de 47,6% (Tabela 2). As sensibilizações mais comuns foram a *D. pteronyssinus*, *D. farinae*, gato e cachorro (43,5, 38,4, 8,6 e 3,8%, respectivamente).

**Tabela 2** - Taxas de prevalência de sensibilização atópica a alérgenos inalantes entre brasileiros com 23-25 anos de idade

	n	%
Gramma	42	2,2
Cachorro	73	3,8
Gato	164	8,6
<i>Dermatophagoides farinae</i>	734	38,4
<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>	830	43,5
<i>Penicillium notatum</i>	35	1,8
<i>Alternaria alternata</i>	14	0,7
<i>Aspergillus Fumigatus</i>	12	0,6
Teste cutâneo de puntura positivo	910	47,6

A prevalência de TCP positivo foi de 51,1% entre os indivíduos do sexo masculino, 52,1% entre os indivíduos com alto peso ao nascer ( $\geq 4.000$  g), 50,3% entre os indivíduos com alto comprimento ao nascer ( $\geq 51$  cm), 48,5% entre aqueles sem RCIU, 49,4% entre segundos e terceiros filhos, 49,2% entre filhos de mães com idade entre 20 e 34 anos, 52,4% entre aqueles que não tinham um fumante em casa durante a infância, e 52,4% entre aqueles com mais de 12 anos de estudo (Tabela 3).

As associações dos fatores de risco com sensibilização atópica na análise bruta e na análise mutuamente ajustada são apresentadas na Tabela 3. Aos 23-25 anos, os indivíduos do sexo masculino apresentaram aumento significativo na prevalência da sensibilização atópica, comparados aos indivíduos do sexo feminino ( $p = 0,0029$ ). O nível de escolaridade na idade adulta também exerceu grande influência. O baixo nível de escolaridade (comparado a  $\geq 12$  anos de estudo) e a convivência com fumante em casa durante a idade pré-escolar estiveram inversamente relacionados à sensibilização atópica ( $p < 0,0001$  e  $0,0022$ , respectivamente). Peso e comprimento ao nascer, RCIU, ordem de nascimento e idade materna não apresentaram associação significativa com atopia na análise separada ou na análise mutuamente ajustada.

## Discussão

O presente estudo de acompanhamento aos 23-25 anos demonstrou que o gênero masculino esteve associado a aumento no risco de sensibilização atópica, avaliada pelo TCP. Além disso, o baixo nível de escolaridade foi fator de proteção contra a sensibilização. A convivência com fumante em casa na infância também esteve associada com proteção contra atopia, o que pode ser um caso de causalidade reversa. Peso e comprimento ao nascer, ordem de nascimento, idade materna e RCIU não estiveram associados a TCP positivo.

Propôs-se que fatores perinatais, especialmente o crescimento intrauterino<sup>22</sup>, influenciariam a "programação" do sistema imunológico em desenvolvimento. Nossos achados não sugerem influência importante de nenhum desses fatores, embora faltem informações específicas necessárias para avaliar o efeito do perímetro cefálico neonatal ou do aleitamento materno exclusivo prolongado nesta coorte.

Em estudos com crianças, adolescentes e adultos no Reino Unido<sup>5</sup> e na Nova Zelândia<sup>7</sup>, o peso ao nascer não esteve associado ao nível sérico de IgE total ou a TCPs positivos para alérgenos comuns. Também não foi relatada associação entre peso ao nascer e rinite alérgica ou dermatite atópica em crianças italianas de 9 anos de idade<sup>23</sup>, nem em uma coorte de adolescentes da Nova Zelândia<sup>4</sup>. Leadbitter et al.<sup>7</sup> tampouco encontraram associação entre essas variáveis. No entanto, evidências demonstraram que há uma relação inversa entre peso ao nascer e reatividade ao TCP ou doença atópica<sup>6</sup>. O baixo peso ao nascer esteve associado a maior número de casos de rinite alérgica e TCPs positivos em um estudo britânico com crianças de 2 anos de idade<sup>3</sup>.

Crianças que viviam com pais fumantes durante a idade pré-escolar (primeiros 7 anos de vida) apresentaram ligeira redução da prevalência de atopia (RR = 0,87). Explicamos esse achado pela causalidade reversa. Modificações na exposição relacionadas a doenças (causalidade reversa) dizem respeito à interação entre causa e efeito. O efeito do aleitamento materno é um exemplo clássico, em que a causalidade reversa pode levar a conclusões errôneas. O surgimento dos sintomas de eczema ou doença sibilante tende a prolongar a duração do aleitamento materno exclusivo, devido à crença geral no seu efeito protetor<sup>24</sup>. Tal relação pode levar à interpretação errônea de que a duração do aleitamento leva ao eczema ou à doença sibilante, quando, na verdade, são as doenças que prolongam a duração do aleitamento<sup>25</sup>. No caso da relação entre tabagismo e atopia, o aparecimento da atopia poderia ter acarretado a interrupção do hábito de fumar em casa, com a redução do número de pais fumantes na casa das crianças alérgicas, enquanto que, na casa das crianças saudáveis, o número era maior.

A teoria da higiene foi proposta 2 décadas atrás e recentemente revista. Strachan<sup>12</sup> postula que a proteção contra o desenvolvimento da doença alérgica proporcionada por uma família numerosa e/ou pela presença de irmãos mais velhos era mediada por infecções adquiridas pelo contato com os irmãos. Ao longo da última década, demonstrou-se que parece haver um efeito protetor muito consistente e estatisticamente independente para rinite alérgica sazonal e sensibilização atópica nos casos de família numerosa,

**Tabela 3** - Prevalência da atopia e de fatores de risco na análise não ajustada e na análise mutuamente ajustada de adultos jovens brasileiros

Variável*	Prevalência (%)	RR bruto (IC95%)	RR ajustado (IC95%) <sup>†</sup>
<b>Peso ao nascer (g)</b>			
< 2.500	50/123 (40,7)	0,83 (0,67-1,03)	1,04 (0,76-1,43)
2.500-2.999	166/380 (43,7)	0,89 (0,78-1,01)	0,97 (0,83-1,15)
3.000-3.999	621/1.267 (49,0)	1,0	1,0
≥ 4.000	73/140 (52,1)	1,06 (0,90-1,26)	1,04 (0,87-1,24)
<b>Comprimento ao nascer (cm)</b>			
< 47	84/211 (39,8)	0,87 (0,72-1,06)	0,85 (0,68-1,05)
47-48,9	210/459 (45,8)	1,0	1,0
49-50	380/772 (49,2)	1,08 (0,95-1,22)	1,03 (0,90-1,18)
≥ 51	231/459 (50,3)	1,10 (0,96-1,26)	0,98 (0,83-1,14)
<b>RCIU</b>			
Não	794/1.637 (48,5)	1,0	1,0
Sim	116/273 (42,5)	0,88 (0,76-1,01)	0,95 (0,78-1,16)
<b>Gênero</b>			
Feminino	433/977 (44,3)	1,0	1,0
Masculino	477/933 (51,1)	1,15 (1,05-1,27)	1,18 (1,07-1,30)
<b>Ordem de nascimento</b>			
Primeiro filho	355/736 (48,2)	1,0	1,0
Segundo e terceiro filho	440/891 (49,4)	1,02 (0,93-1,13)	1,00 (0,91-1,11)
≥ quarto filho	106/267 (39,7)	0,82 (0,70-0,97)	0,84 (0,70-1,01)
<b>Idade materna (anos)</b>			
< 20	95/229 (41,5)	0,84 (0,72-0,99)	0,88 (0,74-1,04)
20-34	743/1.509 (49,2)	0,83 (0,68-1,00)	0,86 (0,70-1,06)
≥ 35	65/160 (40,6)	1,0	1,0
<b>Tabagismo<sup>‡</sup></b>			
Sim	535/1.187 (45,1)	0,86 (0,78-0,95)	0,87 (0,79-0,96)
Não	365/697 (52,4)	1,0	1,0
<b>Nível de escolaridade (anos)</b>			
1-8	108/292 (37,0)	0,71 (0,60-0,83)	0,74 (0,62-0,89)
9-11	460/965 (47,7)	0,91 (0,82-1,01)	0,94 (0,85-1,04)
≥ 12	342/653 (52,4)	1,0	1,0

IC95% = intervalo de confiança de 95%; RCIU = restrição de crescimento intrauterino; RR = risco relativo.

\* O total é diferente em algumas variáveis devido a valores não informados.

<sup>†</sup> Ajustado para RCIU, peso e comprimento ao nascer.

<sup>‡</sup> Pais fumantes antes dos 7 anos.

ajuntamento doméstico e baixo nível socioeconômico<sup>11,12</sup>. No entanto, esses fatores podem também ser considerados medidas indiretas de outros fatores que apresentam aumento na presença de baixo nível socioeconômico e/ou família numerosa. No presente estudo, o baixo nível socioeconômico foi indicado pelo baixo nível de escolaridade.

Nossos resultados foram consistentes com os de muitos outros estudos, ao demonstrarem uma prevalência mais elevada de atopia entre indivíduos do sexo masculino do que entre indivíduos do sexo feminino<sup>6,7,11</sup>. Portanto, corroboramos o envolvimento dos dois principais determinantes da atopia: ambiente (representado pela escolaridade) e genética (representada pelo sexo masculino). Mesmo se a teoria da higiene for a explicação mais razoável para nossos achados, sua base imunológica é controversa. Por muitos

anos, aceitava-se que a teoria da higiene resultasse da falha na transição das respostas alérgico-específicas do fenótipo TH2 para o TH1 (isto é, ausência de desvio imunológico). No entanto, depois da descoberta das células T regulatórias, outro mecanismo proposto foi a diminuição da atividade dessas células (redução da supressão imunológica)<sup>26</sup>.

O padrão de herança alérgica é complexo. Resultados recentes demonstraram o efeito de diferentes polimorfismos genéticos na predisposição individual para doenças alérgicas. As ligações mais importantes apresentadas atualmente incluem aquelas entre os genes de IL-4, IL-13, HLA-DRB, TNF, LTA, FCER1B, IL-4RA, ADAM33, TCR alfa/delta, PHF11, GPRA, TIM, p40, CD14, DPP10, T-bet, GATA-3 e FOXP3 e as doenças alérgicas. Os dois esforços paralelos de pesquisa, o epidemiológico e o genético, só recentemente estão

começando a convergir, produzindo resultados fascinantes sobre as interações gene-ambiente que podem existir no desenvolvimento da atopia. Aprendeu-se, por meio desse esforço de pesquisa, que não apenas um pequeno número, e sim muitos fatores de risco independentes, atuam em concordância na produção do fenótipo alérgico<sup>27</sup>.

Entre os pontos fortes deste estudo está a utilização de um teste padronizado e objetivo (teste de puntura) e medidas objetivas como peso e altura. Os critérios utilizados neste estudo são internacionais, o que nos permite comparar nossos resultados com os de outros países<sup>28</sup>. Além disso, examinamos uma amostra aleatória que representava 36% da coorte original, uma população bastante numerosa, fato que nos possibilitou excluir qualquer caso com dúvidas metodológicas. Embora as diferenças sejam significativas, os riscos relativos estão muito próximos a 1, o que pode indicar uma relação não muito forte. Para doenças multifatoriais, a análise transversal é bastante limitada pela seleção das variáveis, e somente observações de longo prazo do início e do término da exposição e da doença podem representar viés. No entanto, o fato de nossos achados serem consistentes com outros estudos indica sua validade. Embora o estudo represente apenas dois estágios de vida, nascimento e início da idade adulta, pouquíssimos estudos realizados nos países em desenvolvimento possuem esse tipo de dados.

O aparecimento da asma em crianças pode ser causado por infecção viral. Foram identificadas etiologias virais em 90% das doenças sibilantes em crianças desde o nascimento até os 3 anos de idade. No mesmo estudo, aproximadamente 90% das crianças que tiveram infecção por rinovírus com sibilância até a idade de 3 anos eram asmáticas aos 6 anos<sup>29</sup>. A infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR) também esteve associada ao desenvolvimento subsequente de sibilância na infância, como demonstrado em um estudo pioneiro<sup>30</sup>. Vários outros estudos abordaram a associação entre infecções pelo VSR no início da vida e o subsequente desenvolvimento de sibilância recorrente e asma mais tarde. Em nossa amostra, não possuímos dados sobre a etiologia viral de infecções respiratórias prévias. Seriam necessários testes virais específicos e estudos de acompanhamento para avaliar o papel da infecção viral na infância. Sendo assim, esse grande fator de risco para a asma não pôde ser avaliado. No entanto, nosso estudo focou-se na sensibilização atópica e não na asma ou na sibilância, e poucos estudos têm associado infecções na infância à atopia. Segundo Jarretti et al.<sup>31</sup>, a sensibilização alérgica está positivamente relacionada ao rinovírus, mas não a outros vírus.

Para concluir, este estudo demonstrou que o gênero masculino esteve associado ao aumento no risco de sensibilização atópica, e o baixo nível socioeconômico, avaliado pelo nível de escolaridade, foi fator de proteção contra a atopia em um estudo prospectivo de coorte de nascimento envolvendo indivíduos com idade entre 23-25 anos. Esses dados estão de acordo com a teoria da higiene. A convivência com um fumante em casa durante o período pré-escolar esteve negativamente associada à sensibilização, o que talvez seja um caso de causalidade reversa.

## Referências

- Barker DJ. The fetal origins of diseases of old age. *Eur J Clin Nutr.* 1992;46 Suppl 3:S3-9.
- Bjorksten B. Allergy priming early in life. *Lancet.* 1999;353:167-8.
- Arshad SH, Stevens M, Hide DW. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exp Allergy.* 1993;23:504-11.
- Fergusson DM, Crane J, Beasley R, Horwood LJ. [Perinatal factors and atopic disease in childhood.](#) *Clin Exp Allergy.* 1997;27:1394-401.
- Gregory A, Doull I, Pearce N, Cheng S, Leadbitter P, Holgate S, et al. [The relationship between anthropometric measurements at birth: asthma and atopy in childhood.](#) *Clin Exp Allergy.* 1999;29:330-3.
- Kuyucu S, Saraçlar Y, Tuncer A, Saçkesen C, Adalioglu G, Sumbuloglu V, et al. [Determinants of atopic sensitization in Turkish school children: effects of pre- and post-natal events and maternal atopy.](#) *Pediatr Allergy Immunol.* 2004;15:62-71.
- Leadbitter P, Pearce N, Cheng S, Sears MR, Holdaway MD, Flannery EM, et al. [Relationship between fetal growth and the development of asthma and atopy in childhood.](#) *Thorax.* 1999;54:905-10.
- Volkmer RE, Ruffin RE, Wigg NR, Davies N. [The prevalence of respiratory symptoms in South Australian preschool children. II. Factors associated with indoor air quality.](#) *J Paediatr Child Health.* 1995;31:116-20.
- Weiland SK, von Mutius E, Husing A, Asher MI. [Intake of trans fatty acids and prevalence of childhood asthma and allergies in Europe.](#) ISAAC Steering Committee. *Lancet.* 1999;353:2040-1.
- Wahn U, Lau S, Bergmann R, Kulig M, Forster J, Bergmann K, et al. [Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 1997;99:763-9.
- Strachan DP, Harkins LS, Johnston ID, Anderson HR. [Childhood antecedents of allergic sensitization in young British adults.](#) *J Allergy Clin Immunol.* 1997 Jan;99(1 Pt 1):6-12.
- Strachan DP. [Family size, infection and atopy: the first decade of the "hygiene hypothesis".](#) *Thorax.* 2000 Aug;55 Suppl 1:S2-10.
- Braback L, Kjellman NI, Sandin A, Bjorksten B. [Atopy among schoolchildren in northern and southern Sweden in relation to pet ownership and early life events.](#) *Pediatr Allergy Immunol.* 2001;12:4-10.
- Goldani MZ, Barbieri MA, Bettiol H, Barbieri MR, Tomkins A. [Infant mortality rates according to socioeconomic status in a Brazilian city.](#) *Rev Saude Publica.* 2001;35:256-61.
- Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Cardoso VC, Simões VM, Gutierrez MR, et al. [Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirão Preto birth cohort.](#) *Braz J Med Biol Res.* 2006;39:1041-55.
- Barbieri MA, Gomes UA, Barros Filho AA, Bettiol H, Almeida LEA, Silva AA. [Saúde perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil: a questão do método.](#) *Cad Saude Publica.* 1989;5:376-87.
- Batty GD, Alves JG, Correia J, Lawlor DA. [Examining life-course influences on chronic disease: the importance of birth cohort studies from low- and middle-income countries. An overview.](#) *Braz J Med Biol Res.* 2007;40:1277-86.
- Kramer MS, Platt R, Yang H, McNamara H, Usher RH. [Are all growth-restricted newborns created equal\(ly\)?](#) *Pediatrics.* 1999;103:599-602.
- Vianna EO, Garcia CA, Bettiol H, Barbieri MA, Rona RJ. [Asthma definitions, relative validity and impact on known risk factors in young Brazilians.](#) *Allergy.* 2007;62:1146-51.
- Liccardi G, D'Amato G, Canonica GW, Salzillo A, Piccolo A, Passalacqua G. [Systemic reactions from skin testing: literature review.](#) *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2006;16:75-8.
- Barros AJ, Hirakata VN. [Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies: an empirical comparison of models that directly estimate the prevalence ratio.](#) *BMC Med Res Methodol.* 2003;3:21.

22. Godfrey KM, Barker DJ, Osmond C. *Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life*. *Clin Exp Allergy*. 1994;24:641-8.
23. Girolomoni G, Abeni D, Masini C, Sera F, Ayala F, Belloni-Fortina A, et al. *The epidemiology of atopic dermatitis in Italian schoolchildren*. *Allergy*. 2003;58:420-5.
24. Laubereau B, Brockow I, Zirngibl A, Koletzko S, Gruebl A, von BA, et al. *Effect of breast-feeding on the development of atopic dermatitis during the first 3 years of life-results from the GINI-birth cohort study*. *J Pediatr*. 2004;144:602-7.
25. Strassburger SZ, Vitolo MR, Bortolini GA, Pitrez PM, Jones MH, Stein RT. *Nutritional errors in the first months of life and their association with asthma and atopy in preschool children*. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86:391-9.
26. Romagnani S. *Coming back to a missing immune deviation as the main explanatory mechanism for the hygiene hypothesis*. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:1511-3.
27. Grammatikos AP. *The genetic and environmental basis of atopic diseases*. *Ann Med*. 2008;40:482-95.
28. Rona RJ, Vargas C, Vianna EO, Bustos P, Bettiol H, Amigo H, et al. *Impact of specific sensitization on asthma and rhinitis in young Brazilian and Chilean adults*. *Clin Exp Allergy*. 2008;38:1778-86.
29. Jackson DJ, Gangnon RE, Evans MD, Roberg KA, Anderson EL, Pappas TE, et al. *Wheezing rhinovirus illnesses in early life predict asthma development in high-risk children*. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178:667-72.
30. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, Holberg CJ, Halonen M, Taussig LM, et al. *Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years*. *Lancet*. 1999;354:541-5.
31. Jartti T, Kuusipalo H, Vuorinen T, Söderlund-Venermo M, Allander T, Waris M, et al. *Allergic sensitization is associated with rhinovirus-, but not other virus-, induced wheezing in children*. *Pediatr Allergy Immunol*. 2010; 21:1008-14.

## Correspondência:

Elcio O. Vianna  
Departamento de Clínica Médica, FMRP, USP  
Av. Bandeirantes, 3900 – Monte Alegre  
CEP 14048-900 – Ribeirão Preto, SP  
Tel.: (16) 3602.2706  
Fax: (16) 3633.6695  
E-mail: evianna@uol.com.br