

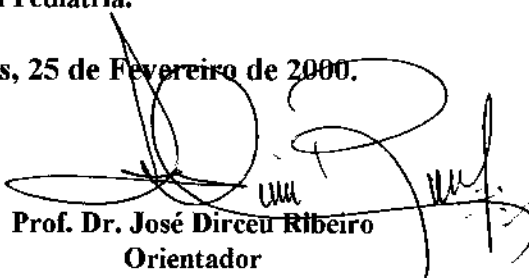
NILCÉIA LOPEZ

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

**NÍVEIS SÉRICOS DA IgE EM LACTENTES COM
MANIFESTAÇÕES ATÓPICAS DURANTE O PRIMEIRO ANO
DE VIDA; INFLUÊNCIA DE FATORES GENÉTICOS E
AMBIENTAIS**

Este exemplar corresponde a versão final do
exemplar da Tese de Doutorado apresentada à
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas, para obtenção do título de
Doutor em Pediatria.

Campinas, 25 de Fevereiro de 2000.


Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro
Orientador

CAMPINAS

2000

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL

NILCÉIA LOPEZ

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

***NÍVEIS SÉRICOS DA IgE EM LACTENTES COM
MANIFESTAÇÕES ATÓPICAS DURANTE O PRIMEIRO ANO
DE VIDA; INFLUÊNCIA DE FATORES GENÉTICOS E
AMBIENTAIS***

*Tese de Doutorado apresentada ao Curso de
Pós-Graduação da Faculdade de Ciências Médicas
da Universidade Estadual de Campinas para
obtenção do título de Doutor em Pediatria.*

Orientador: Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Co-orientadora: Prof. Dra Sílvia de Barros Mazon

CAMPINAS

2000

UNIDADE	B.C.
N.º CHAMADA:	
V.	Ex.
TOMBO BC/	40796
PROC.	278100
C	☐
D	☒
PREÇO	811,00
DATA	3/10/00
N.º CPD	

CM-00138969-4

**FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS
UNICAMP**

L881n

Lopez, Nilcéia

Níveis séricos da IgE em lactentes com manifestações atópicas durante o primeiro ano de vida : influência de fatores genéticos e ambientais / Nilcéia Lopez. Campinas, SP : [s.n.], 1999.

Orientador : José Dirceu Ribeiro

Tese (Doutorado) Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.

1. Imunoglobulina E. 2. Alergia. 3. Lactentes. I. José Dirceu Ribeiro. II. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Banca Examinadora da Tese de Doutorado

Orientador:

Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro

Membros:

1. Prof. Dr. Antonio Condino Neto (UNICAMP - SP)

2. Prof. Dr. Dirceu Solé (UNIFESP - SP)

3. Prof. Dr. José Dirceu Ribeiro (UNICAMP - SP)

4. Prof. Dr. José Martins Filho (UNICAMP - SP)

5. Prof. Dr. Renato Tetelbom Stein (PUCC - RS)

Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data: 25/02/2000

DEDICATÓRIA

À DEUS

“À quem pertence a vitória, a honra, o poder, a grandeza, a majestade! Porque teu senhor é tudo quanto há nos céus e na terra. Riquezas e glória vêm de ti, tu dominas sobre tudo. Na tua mão há força e poder; contigo está o engrandecer e a tudo dar força” (1 CR. 29:11/ 12)

GRAÇAS TE DOU E LOUVO O TEU GLORIOSO NOME.

À Evandro, meu marido,

companheiro em todos os momentos !

*Obrigada pela paciência, apoio e carinho
durante este trabalho.*

*Aos meus queridos pais, que me forneceram
amor, educação e um excelente exemplo*

*Aos meus irmãos, pelo incentivo, orações,
conselhos.*

AGRADECIMENTOS

UNICAMP
BIBLIOTECA CENTRAL
SEÇÃO CIRCULANTE

Ao orientador Prof Dr José Dirceu Ribeiro, pelo exemplo de profissionalismo, pelos ensinamentos, incentivo constante, interesse e apoio em todas as etapas deste trabalho. Meu sincero agradecimento.

À Prof^a. Dr^a Sílvia de Barros Mazon, pela competência e cooperação durante todo o trabalho, especialmente no auxílio laboratorial, pela paciência e sobretudo pela amizade desenvolvida nestes anos. Muito obrigada!

À Prof^a. Dr^a Maria Marluce dos Santos Vilela, obrigada por compartilhar a sua experiência e entusiasmo científico, pela ajuda em muitas etapas do trabalho e conselhos valiosos.

Às colegas de pós-graduação, Mônica de Freitas Leitão, Cristina Frias Sartorelli, Ana Livia de Campos Mello, Elianete Bortolaia da Silva, Ana Lúcia B. Amoras, Livia E. Marçal, Adyléia Aparecida D.C. Toro, as quais partilham o interesse pela pesquisa, incentivando e apoiando nas dificuldades.

Aos residentes, equipe de enfermagem do Ambulatório de pediatria, pela ajuda no trabalho.

À Elza da Silva Severino, Elisabeti Rosalves dos Santos Faria, Luzia Benedita Azevedo, do setor de coleta dos exames laboratoriais, pelo auxílio durante o período de coleta dos exames deste trabalho.

À Miriam F. S. Martins, assistente social do HC, pela amizade, apoio irrestrito e ajuda nas numerosas cartas de convocações aos pais, para que o acompanhamento clínico dos pacientes pudesse ser realizado.

À Andrea Silva, Mariusa T. dos Santos, Walderez Márcia G. Volpini, Elisete S. da Luz e a toda equipe do setor de imunologia, que auxiliaram na organização das amostras de soro e realização das dosagens da IgE.

À Antonio Jone Sartori, secretário do Depto de Pediatria, pela ajuda prestada no envio das amostras ao Laboratório de Imunologia.

À Cleide Moreira Silva, meu agradecimento pela disposição, interesse e competência na análise estatística do trabalho.

À Stanley R. M. Oliveira, pelo apoio e auxílio na elaboração do banco de dados.

À Simone C. Ferreira, secretária do curso de pós-graduação, pela ajuda nas informações e documentações necessárias.

Aos pais e às crianças que participaram e permitiram a realização deste trabalho.

À FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo), pelo auxílio científico e financeiro.

À FAEP (Fundo de Apoio ao Ensino e a Pesquisa), pelo auxílio financeiro na participação da 14th Annual Conference on Clinical Immunology & 5th Internacional Symposium on Clinical Immunology (Washington, USA – 15-17/04/1999).

Ao CAISM (Centro de Atendimento Integral à Saúde da Mulher), ao Depto de neonatologia, pela permissão das coletas de sangue de cordão umbilical.

Ao CIPED (Centro de Investigação em Pediatria)

À ANÁLISE – Produtos e Serviços para Laboratórios LTDA, empresa que forneceu o aparelho Magic Lite Analyser II para as dosagens da IgE específica.

*“A maior recompensa para o trabalho
do homem não é o que ele ganha com
isso, mas o que ele se torna com isso.”*

John Ruskin

(Escritor inglês)

(1819-1900)

SUMÁRIO

RESUMO.....	<i>i</i>
1. INTRODUÇÃO.....	1
1.1. Considerações iniciais.....	2
1.2. Revisão da literatura.....	4
1.2.1. Incidência e prevalência de atopia nos primeiros anos de vida.....	4
1.2.2. IgE: Estrutura, função e produção.....	8
1.2.3. Fatores relacionados a produção de IgE.....	12
1.2.4. Avaliação laboratorial da atopia.....	25
1.2.5. Níveis séricos da IgE e a relação com atopia.....	26
1.2.6. A IgE de cordão como preditiva para o desenvolvimento de atopia no lactente.....	28
1.2.7. A história familiar como preditiva para o desenvolvimento de atopia..	31
1.2.8. História familiar e IgE de cordão como preditivos no desenvolvimento de atopia.....	33
1.3. Justificativa do trabalho.....	35
2. OBJETIVOS.....	36
2.1. Objetivo principal.....	37
2.2. Objetivos específicos.....	37
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	38

3.1. Delineamento (tipo e local do estudo).....	39
3.2. Critérios de elegibilidade.....	39
3.3. Amostragem: Seleção e cálculo do tamanho da amostra.....	40
3.4. Implementação do estudo.....	41
3.5. Definição de variáveis.....	44
3.6. Descrição das técnicas.....	47
3.7. Controle de qualidade.....	50
3.8. Aspectos éticos.....	50
3.9. Análise dos dados e metodologia estatística.....	50
4. RESULTADOS.....	53
5. DISCUSSÃO.....	112
6. CONCLUSÕES.....	130
7. SUMMARY.....	133
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	135
9. ANEXOS.....	153
10. TRABALHO PUBLICADO (1999).....	191

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Fatores envolvidos na gênese da atopia.....	3
Figura 2. Prevalência de sintomas de asma no mundo segundo ISAAC (1998).....	6
Figura 3. Células e citocinas envolvidas na produção da IgE.....	10
Figura 4. Número e % de lactentes de acordo com as manifestações clínicas.....	58
Figura 5. Curva dos níveis médios do Log (IgE) através dos períodos para lactentes A e NA.....	70
Figura 6. Box-plot das medidas do Log (IgE sérico) através dos períodos para lactentes A e NA.....	71
Figura 7. Curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com os valores de IgE em sangue de cordão umbilical.....	73
Figura 8. Curva ROC (Receiver Operator Characteristic com os valores de IgE aos 3 meses.....	74
Figura 9. Curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com os valores de IgE aos 9 meses.....	74
Figura 10. Curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com os valores de IgE aos 12 meses.....	75
Figura 11. Distribuição dos lactentes A e NA (%), de acordo com o antecedente materno e familiar para atopia.....	77
Figura 12. Sensibilidade, Especificidade e Valor preditivo positivo dos níveis séricos de IgE (cordão e aos 12 meses) e história familiar positiva para atopia em relação ao aparecimento de manifestações atópicas.....	79
Figura 13. Níveis de IgE sérico de cordão umbilical entre os lactentes A e NA quando havia umidade no domicílio.....	87
Figura 14. Dispersão dos níveis da IgE de cordão entre as estações do ano de nascimento da criança, após retirada dos 'outliers.....	88
Figura 15. Níveis de IgE aos 12 meses dos lactentes com e sem manifestações de atopia (A e NA), para as variáveis sexo masculino (a) $p < 0,05$ e raça negra (b) $p < 0,01$	90

Figura 16. Níveis de IgE dos lactentes com e sem manifestações de atopia (A e NA), em amostras de sangue de cordão (a) $p < 0.05$ e aos 12 meses (b) $p < 0.01$, quando a renda familiar foi inferior a três salários mínimos.....	92
Figura 17. Níveis séricos da IgE aos 12 meses entre os lactentes A e NA para presença de animais e presença de plantas no domicílio.....	94
Figura 18. Níveis de IgE aos 12 meses dos lactentes (A e NA) que receberam leite materno por período inferior a 6 meses. (a) $p < 0.05$	96
Figura 19. Distribuição das médias do log do IgE sérico entre os lactentes A, Na e alérgico.....	98
Figura 20. <i>Box-plot</i> da medida de IgE Específica (SU/ml) para leite de vaca aos 6 e 12 meses nos lactentes do grupo atópico (A). $p < 0,01$	100
Figura 21. <i>Box-plot</i> da medida de IgE Específica (SU/mL) para clara de ovo aos 6 e 12 meses em cada grupo de lactentes. (a) $< 0,05$	102
Figura 22. <i>Box-plot</i> da medida de IgE Específica (SU/mL) para leite de vaca aos 6 e 12 meses em cada grupo de lactentes. (a) $< 0,05$	103
Figura 22. <i>Box-plot</i> da medida de IgE Específica (SU/mL) para poeira aos 6 e 12 meses, em cada grupo de lactentes.....	105
Figura 23. <i>Box-plot</i> da medida de IgE Específica (SU/mL) para D.Pyteron. entre os períodos 6 e 12 meses em cada grupo de lactentes. (a) $< 0,05$	106
Figura 24. <i>Box-plot</i> da medida de IgE Específica (SU/mL) para D.Farinae entre os períodos 6 e 12 meses em cada grupo de lactentes.....	107
Figura 25. Curva estimada para o Log(IgE sérico) por período (linha contínua) e intervalos de confiança de 95%.....	109
Figura 26. Curva estimada para a medida de IgE (UI/ml) e limites de confiança para lactentes saudáveis durante o primeiro ano de vida.....	110

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Valores médios, máximo, mínimo e desvio padrão da IgE total e específica das mães atópicas (n=27).....	56
Tabela 2. Valores médios, máximo, mínimo e desvio padrão da IgE total e específica das mães não atópicas (n=85).....	56
Tabela 3. Descrição do número e % de resultados positivos e negativos da IgE específica e teste cutâneo para alérgenos inalantes (ácaros D1, D2) no grupo de mães atópicas.....	57
Tabela 4. Descrição do número e % de resultados positivos e negativos da IgE específica e teste cutâneo para alérgenos inalantes (ácaros D1, D2) no grupo de mães não atópicas.....	57
Tabela 5. Resultados da IgE específica: N ^o de lactentes com resultados positivos e negativos para clara de ovo em relação as manifestações clínicas.....	61
Tabela 6. Resultados da IgE específica: N ^o de lactentes com resultados positivo e negativos para leite de vaca em relação as manifestações clínicas.....	61
Tabela 7. Resultados da IgE específica: N ^o de lactentes com resultados positivo e negativos para poeira em relação as manifestações clínicas.....	62
Tabela 8. Resultados da IgE específica: N ^o de lactentes com resultados positivo e negativos para <i>D Pteronyssinus</i> em relação as manifestações clínicas.....	63
Tabela 9. Resultados da IgE específica: N ^o de lactentes com resultados positivo e negativos para <i>D farinae</i> em relação as manifestações clínicas.....	63
Tabela 10. Distribuição numérica e % dos lactentes com teste cutâneo e IgE específica positivos para alérgenos inalantes aos 6 e 12 meses de vida, de acordo com a manifestação clínica.....	64
Tabela 11. Análise descritiva da IgE e Log(IgE) com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica nos 5 períodos para o total dos grupos A e NA.....	66

Tabela 12. Análise descritiva da IgE e Log(IgE) com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica nos 5 períodos para os grupos A e NA.....	67
Tabela 13. Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas.....	68
Tabela 14. Análise descritiva e análise de variância com medidas repetidas (n=61) da IgE de cordão para os grupos A e NA.....	68
Tabela 15. Valores de sensibilidade(S), especificidade (E), acurácia (A), valor preditivo positivo (VP+) e negativo (VP-) da IgE para cada período do estudo em relação aos valores de corte obtidos pela curva ROC, em lactentes A e NA.....	76
Tabela 16. Distribuição do número e % de lactentes A e NA, em relação ao antecedente materno e familiar de atopia.....	77
Tabela 17. Resultados da Análise de Variância (ANOVA) para níveis de IgE de cordão em relação as variáveis história familiar e atopia.....	80
Tabela 18. Análise descritiva da IgE e Log(IgE) de cordão umbilical, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica em relação ao sexo do lactente.....	81
Tabela 19. Análise descritiva da IgE e Log(IgE) de cordão umbilical, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica em relação a raça do lactente.....	82
Tabela 20. Resultados das comparações do Log(IgE sérico) de cordão entre atópicos e não atópicos para as variáveis sexo e raça.....	82
Tabela 21. Análise descritiva da IgE e Log(IgE) de cordão umbilical, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica em relação a presença (sim) ou ausência (não) de tabagismo materno na gestação.....	83
Tabela 22. Resultados da comparação do Log(IgE sérico) de cordão entre atópicos e não atópicos para tabagismo materno.....	84

Tabela 23. Análise descritiva da IgE e Log(IgE) de cordão umbilical, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica em relação a distribuição de renda familiar.....	85
Tabela 24. Resultados da comparação do Log(IgE sérico) de cordão entre atópicos e não atópicos em relação a renda familiar.....	85
Tabela 25. Resultados da comparação do Log(IgE sérico) de cordão entre atópicos e não atópicos em relação a fatores ambientais.....	86
Tabela 26. Resultados das comparações do Log(IgE sérico) aos 12 meses entre atópicos e não atópicos para as variáveis sexo e raça.....	89
Tabela 27. Resultados das comparações do Log(IgE sérico) aos 12 meses entre atópicos e não atópicos para a renda familiar.....	91
Tabela 28. Resultados das comparações do Log(IgE sérico) aos 12 meses entre atópicos e não atópicos para as variáveis ambientais estudadas.....	93
Tabela 29. Resultados das comparações do Log(IgE sérico) aos 12 meses entre atópicos e não atópicos para o tempo de aleitamento materno.....	95
Tabela 30. Resultados da Análise de Variância (ANOVA) para níveis de IgE aos 12 meses em relação as variáveis história familiar e atopia.....	97
Tabela 31. Níveis descritivos dos testes de Wilcoxon para grupos pareados, entre período 3 (6 meses) e 5 (12meses), em cada grupo.....	100
Tabela 32. Níveis descritivos dos testes de Wilcoxon para grupos independentes, entre atópicos e não atópicos, aos 6 e 12 meses.....	101
Tabela 33. Níveis descritivos dos testes de Wilcoxon para grupos independentes, entre atópicos e não atópicos, aos 6 e 12 meses.....	104

LISTA DE ABREVIATURAS

A	Acurácia
CAISM	Centro de atenção Integral à Saúde da Mulher
Curva ROC	Receiver Operator Characteristic
DP	Desvio padrão
D1	Ácaro <i>Dermatophagoides Pteronyssinus</i>
D2	Ácaro <i>Dermatophagoides Farinae</i>
DPC	Divisão de Patologia Clínica
E	Especificidade
HC	Hospital de Clínicas
IgA	Imunoglobulina A
IgE	Imunoglobulina E
ISAAC	<i>International Study of Asthma and Allergies in Childhood</i> ,
LACTENTES A	Lactentes com manifestações atópicas
LACTENTES NA	Lactentes sem manifestações clínicas de atopia e/ou alergia
Período 1	exame realizado em sangue de cordão umbilical
Período 2	exame realizado aos 3 meses
Período 3	exame realizado aos 6 meses
Período 4	exame realizado aos 9 meses
Período 5	exame realizado aos 12 meses
PRIST	Paper radioimmunosorbent test
RN	Recém nascido
RAST	<i>Radioallergosorbent test</i>

S	Sensibilidade
SU/ml	Unidade padrão (<i>units standar</i>) por mililitro
SM	salário mínimo
Th	Célula T <i>helper</i>
UI/ml	Unidades Internacionais por mililitros
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

RESUMO

Realizou-se um estudo prospectivo clínico-laboratorial de 115 lactentes durante o primeiro ano de vida, determinando-se os níveis séricos da IgE total e específica, e a sua relação com o aparecimento de manifestações atópicas. Foi também analisada a influência de fatores genéticos (sexo, raça, história familiar de atopia) e ambientais sobre os níveis séricos da IgE total. As dosagens séricas da IgE total foram realizadas em sangue de cordão, aos 3, 6, 9, e 12 meses, por ensaio imunoenzimático (MEIA - *Microparticle Enzyme Immunoassay*). A IgE específica para alérgenos alimentares e inalantes foi quantificada aos 6 e 12 meses, utilizando-se imunoensaio quimioluminescente (CLIA - *Immunochemiluminometric assay*). Na casuística estudada 60 (52%) lactentes eram do sexo masculino, 67(58%) da raça caucasóide, 46 (41%) negróide, 1 (1%) mongolóide. Durante o seguimento, os lactentes foram classificados em 3 grupos: **I**) com manifestações de atopia: 33(29%), **II**) com manifestações de alergia: 12(10%), **III**) sem manifestações clínicas: 70(61%). Encontrou-se diferença estatística significativa entre os níveis séricos de IgE total de lactentes atópicos (I) e não atópicos (III) durante todos os períodos estudados (ANOVA $p=0,0004$). A sensibilidade (S), especificidade (E) e o valor preditivo positivo (VPP) dos níveis séricos da IgE de cordão umbilical em relação ao aparecimento de atopia, foram 70,97%, 46,2% e 38,6% respectivamente. Aos 12 meses estes valores foram: S=82,14%, E=54,10% e VPP=45%. Nesta idade, os níveis séricos da IgE total dos lactentes atópicos foram mais elevados em relação ao grupo assintomático, para as variáveis sexo masculino ($p=0,015$); raça negra ($p=0,009$); tempo de aleitamento menor que 6 meses ($p=0,0011$) e baixa renda familiar ($p=0,006$). Não houve associação entre níveis da IgE e história familiar positiva de atopia, a qual apresentou S= 65,6%, E=52,8%, VPP=38,8% na predição de atopia. Não houve influência sazonal nos níveis de IgE de cordão umbilical. Aos 12 meses, os níveis séricos da IgE específica para clara de ovo, leite de vaca, *D. pteronyssinus*, *D. farinae* também foram mais elevados nos lactentes com manifestações atópicas em relação ao grupo assintomático. O estudo permitiu construir uma curva dos níveis séricos de IgE em lactentes saudáveis. Os resultados obtidos demonstram que a resposta imune para atopia é precocemente influenciada por fatores ambientais, e que aos 12 meses os níveis séricos de IgE foram relevantes na predição de atopia.

1. INTRODUÇÃO

1.1. CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O termo alergia foi usado primeiramente por Clements Von Pirquet em 1906, para designar um “estado de reatividade alterada”, após a observação de que substâncias imunes específicas (anticorpos) poderiam não somente prevenir doenças, mas também levar a uma resposta desfavorável do organismo. Desordens alérgicas podem ocorrer em qualquer pessoa, e são desencadeadas por mecanismos imunológicos e/ou não-imunológicos (exemplos: reações transfusionais, rejeição de transplantes). Certas reações alérgicas (exemplos: asma, rinite, dermatite atópica) ocorrem em pessoas predispostas geneticamente e envolvem um anticorpo reagínico específico para um alérgeno. Foram designadas como atópicas desde 1923 por Coca e Cooke e posteriormente classificadas como reações do tipo I (anafiláticas) por Gell & Coombs em 1968. (PEARLMAN & BIERMAN, 1996)

Com a descoberta da imunoglobulina E há aproximadamente 30 anos (1967), como sendo o principal anticorpo reagínico envolvido na atopia, muitos pesquisadores propuseram a utilização de medidas preventivas para evitar a sensibilização precoce e o aparecimento de manifestações clínicas. Tais medidas, como amamentação por período prolongado, exclusão de alimentos alergênicos para as grávidas e mães durante a lactação, introdução tardia de alimentos sólidos aos lactentes, poderiam prevenir a produção e a elevação sérica dos níveis da imunoglobulina E específica para alérgenos expostos. (BOUSQUET *et al*, 1983; BJORKSTÉN, 1994; LANDAU, L.I., 1996, HOLT & SLY, 1997).

A etiologia da doença atópica é multifatorial e depende da interação entre o tempo e a quantidade de exposição a um alérgeno. Todavia, alguns indivíduos podem desencadear uma reação de hipersensibilidade com pequenas concentrações de alérgenos. (BJORKSTÉN, 1994)

Nas últimas décadas, tem sido evidenciado que a evolução, a gravidade e o prognóstico das enfermidades atópicas são influenciadas pela presença de fatores adjuvantes, como poluição ambiental, infecções e exposição a fumaça de cigarro. Outro fato que chama atenção, é a mudança no padrão alimentar, com maior proporção de corantes, conservantes e aditivos, mesmo em alimentos frescos, os quais são frequentemente submetidos a manipulação genética, tratamento com vários componentes químicos e tempo de estocagem prolongado. A

interação dos fatores citados em indivíduos geneticamente susceptíveis, levará ao desenvolvimento da atopia (FIGURA 1).

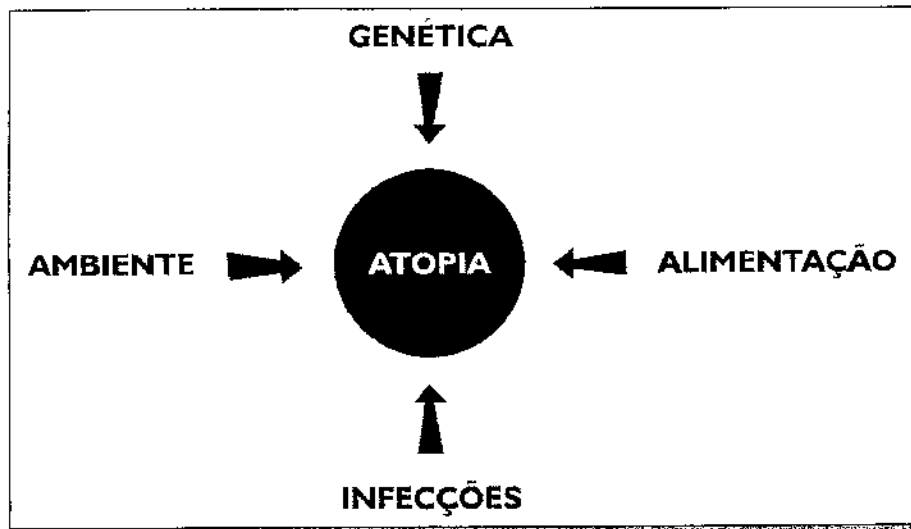


Figura 1: Fatores envolvidos na gênese da atopia

A influência destas mudanças alimentares e ambientais na sensibilização precoce ao longo do tempo, pode ser constatada pela alta incidência e prevalência da doença atópica na população, apesar das medidas preventivas (BJORKSTÉN, 1997).

O período pos-natal precoce é importante, pois a sensibilização aos aeroalérgenos e alérgenos alimentares aumenta a partir de nascimento. Neste período, medidas dietéticas e ambientais tem sido aplicadas para evitar a sensibilização, enfocando a prevenção primária (HIDE, 1997; HOWARTH, 1998).

O diagnóstico de atopia no primeiro ano de vida pode ser constatado pelas manifestações clínicas apresentadas pelo recém nascido ou lactente. Em adição, vários autores propuseram exames laboratoriais para identificação precoce de atopia (CRONER & KJELLMAN, 1990; VASSELLA *et al*, 1994; SIGURS *et al*, 1994; ODELRAM *et al*, 1995). Atualmente, alguns destes marcadores estudados, como a dosagem sérica da IgE total em sangue de cordão umbilical, tem sido questionados, tornando o assunto ainda controverso.

Assim, estudos clínicos e laboratoriais para detectar lactentes susceptíveis ao desenvolvimento de atopia devem ser realizados, objetivando a prevenção primária, redução da morbidade e a veracidade da necessidade de identificar marcadores laboratoriais para o diagnóstico precoce de atopia.

1.2. REVISÃO DA LITERATURA

1.2.1. Incidência e prevalência de atopia nos primeiros anos de vida

Existem grandes diferenças de prevalência da doença atópica nas várias partes do mundo. Estas diferenças podem ser devido as variações na metodologia realizada nos estudos, como a obtenção dos dados (através de questionários respondidos pelos pacientes ou pelos pais ou por avaliação médica), diferenças geográficas, raciais, participação de fatores ambientais presentes em algumas regiões e ausentes em outras, exames diagnósticos realizados, nível sócio cultural da população estudada. (SILVEIRA, 1988).

Apesar destas diferenças, existe um consenso de que a prevalência da doença atópica vem aumentando na maioria dos países industrializados durante as últimas décadas, com taxas entre 10-20% na população pediátrica geral. (RING, 1997). Na Inglaterra, Nova Zelândia, Austrália, houve um aumento de 1,5-2 vezes na prevalência de asma. Na França, três estudos realizados em diferentes cidades, encontraram uma prevalência de asma de 7,6% a 8,6% na faixa etária escolar. (PIN & DUTAU, 1997)

Nos Estados Unidos, de acordo com o United States National Health Survey, a asma, manifestação mais freqüente de atopia, é uma doença comum na infância, constituindo a primeira causa da lista de ausências escolares em menores de 17 anos, e a terceira causa de patologias de emergência pediátrica. A prevalência varia de 8,3% em crianças de 3-12 anos no meio Oeste, até 11,8% no Sul. Na Europa Ocidental, 10-15% das crianças apresentam asma e aproximadamente 60% dos casos são diagnosticados na infância. Afeta uma em sete crianças na Inglaterra. (COOKSON & MOFFATT, 1997). Para a alergia alimentar, a prevalência varia de 6% a 8% durante os primeiros três anos de vida. (BOCK, 1987).

A incidência de atopia na infância apresenta variação ampla chegando até 40%, conforme vários trabalhos prospectivos descritos na TABELA 1.

Tabela 1: Incidência de atopia em crianças

Autores	Ano	Nº de lactentes e crianças	Tempo de seguimento	Incidência de atopia
HALPERN <i>et al</i>	1973	1753	Até 1 ano	8%
			Até 7 anos	12,4%
KJELLMAN, JOHANSSON, ROTH	1976	130	Até 1 ano	13%
KJELLMAN	1976	114	Até 1 ano	12,3%
		93	2-14 anos	7,6%
CRONER <i>et al</i>	1982	1701	Até 18 meses	8,3%
KJELLMAN&CRONER	1984		Até 6 anos	18,6%
CRONER&KJELLMAN	1990	1654	Até 11 anos	23,7%
HANSEN <i>et al</i>	1992	138	Até 18 meses	40,5%
		177	Até 18 meses	42%
BERGMANN <i>et al</i>	1997	1314	Até 2 anos	36%

Estes dados foram ratificados pelo *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, 1998 (ISAAC), mostrando que uma em cada três crianças em muitos países industrializados apresenta uma manifestação atópica. A prevalência da asma no mundo variou de 1,6% na Indonésia a 30,6% no Reino Unido (FIGURA 2).

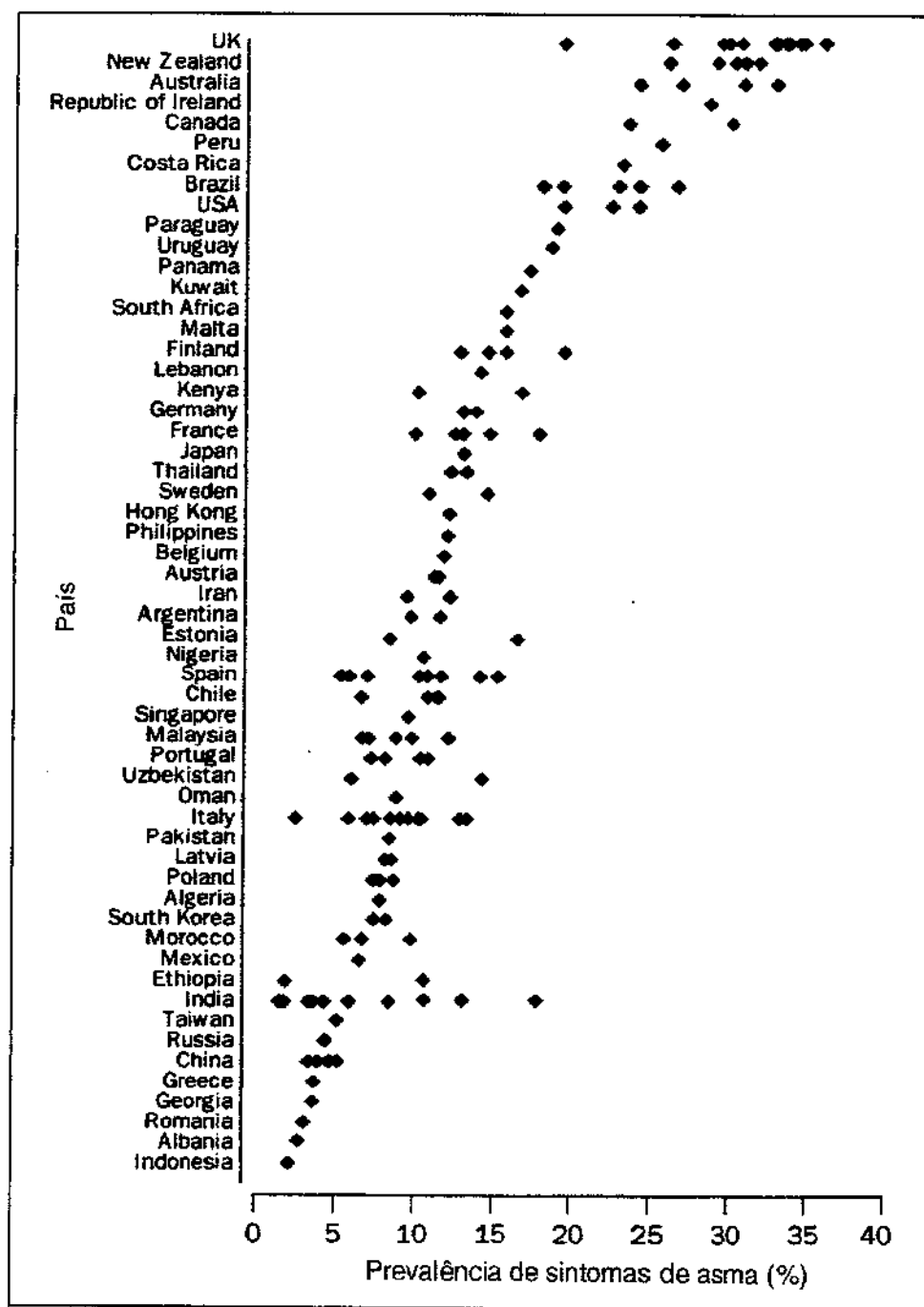


Figura 2: Prevalência de sintomas de asma no mundo segundo ISAAC (1998)

Em relação a rinoconjuntivite alérgica, a prevalência encontrada no Reino Unido foi de 15-20%, em crianças de 13 a 14 anos. As outras manifestações atópicas também apresentaram prevalência semelhantes. (ISAAC,1998)

No Brasil, dados recentes do ISAAC realizado em algumas cidades brasileiras (Recife, Salvador, Itabira, Uberlândia, São Paulo, Curitiba e Porto Alegre), mostraram que a prevalência de asma diagnosticada na faixa etária de 6 a 7 anos oscilou de 4,7% e 20,7%. Na faixa etária de 13 a 14 anos oscilou entre 4,8% e 21,9%. A prevalência cumulativa média nas duas populações foi de 13,3%.(II CONSENSO BRASILEIRO NO MANEJO DA ASMA, 1998). Em relação a rinite alérgica nestas mesmas faixas etárias, SILVEIRA (1998) encontrou uma prevalência de 13,2% e 18,1% respectivamente, também utilizando o ISAAC. Para o eczema atópico, a prevalência foi de 10,7% e 8,6% respectivamente.

Existem vários fatores envolvidos no aumento da prevalência de atopia nas últimas décadas. RING, (1997) enfoca a alergia como uma doença da sociedade moderna e do estilo de vida Ocidental, ressaltando alguns aspectos de mudança na sociedade atual, em comparação com a do início do século. Houve uma melhoria nas condições de habitação, invenções tecnológicas, cuidados médicos, programas de vacinação. As consequências destas mudanças podem ser observadas no aumento quantitativo e qualitativo da exposição aos alérgenos, como hábitos alimentares exóticos precocemente, poluição ambiental, hábitos de vida (EX: tempo maior de assistir televisão, com maior exposição aos alérgenos intradomiciliares). Além disso, houve uma redução das infecções graves (virais, bacterianas, micóticas ou parasitárias), e do estímulo do sistema imunológico. Mecanismos supressores imunológicos podem ter um papel no aumento da alergia. Aspectos sociológicos, como a tendência a ter uma família menor, tabagismo materno, mudança na idade média da mulher ter o primeiro filho também podem contribuir para o aparecimento de atopia (RING,1997; JENMALM & BJORKSTÉN,1998).

Outros estudos recentes corroboram estes aspectos. ALM et al (1999), estudaram famílias de duas escolas da Suécia com estilo de vida antroposófico e encontraram uma baixa prevalência de atopia em 295 crianças na faixa etária de 5-13 anos, quando comparadas a 380 crianças da mesma idade, com estilo de vida Ocidental. Os autores constataram nas crianças do grupo antroposófico menor utilização de antibióticos em relação ao grupo controle (52%

versus 90%), imunização reduzida contra sarampo, caxumba, rubéola (18% *versus* 93%), maior consumo de vegetais fermentados (63% *versus* 5%), maior tempo e número de crianças amamentadas (aleitamento materno por 5-7 meses: 85% *versus* 65% para 4 meses no grupo controle).

As alterações do hábito alimentar e da microflora intestinal, também podem influenciar a maturação do sistema imune (JENMALM, 1999). Foi observado reduzida colonização intestinal de *Lactobacilli* e presença de *Clostridium difficile* em crianças da Suécia, local de alta prevalência de atopia, comparadas com as crianças da Estônia. (SEPP *et al.*, 1997)

O aumento da rinite alérgica sazonal é relacionado atualmente não somente à presença de pólen e plantas na atmosfera, a qual está diminuindo progressivamente, mas esta fortemente associado à poluição ambiental. Estudo realizado no Japão demonstrou uma maior incidência de rinoconjuntivite onde havia tráfego intenso durante o dia, em áreas com nível de pólen semelhantes. (ISHIZAKI *et al.*, 1987).

É importante avaliar a influência de diferentes graus de exposição e a natureza do poluente atmosférico. ROMIEU *et al* (1995) encontraram que o nível de exposição à ozona (O₃) atmosférica está significativamente associado ao número de consultas de emergência para asma. Outros autores encontraram associações entre o uso de aparelhos domésticos a gás e aumento do risco de sintomas respiratórios, em mulheres que utilizavam fogão a gás, comparadas com as que usavam fogão elétrico. (JARVIS *et al*, 1996)

O estilo de vida Ocidental, com sua carga de alérgenos nos ambientes fechados e ao ar livre, é assim reconhecido como fator de risco importante para o desenvolvimento de atopia e aumento da prevalência da sensibilização. (DAVIES, RUSZNAK, DEVALIA, 1998).

1.2.2. IgE : Estrutura, função e produção

A presença de anticorpos reagínicos ou sensibilizantes na pele e no soro de pacientes alérgicos foi primeiramente demonstrada por Prausnitz e Kustner em 1921. O soro de Kustner, que era alérgico a peixe, foi injetado em Prausnitz e a seguir um antígeno do peixe foi aplicado na pele de Prausnitz, havendo uma reação imediata, com formação de pápula e

eritema local. Posteriormente, *ISHIZAKA & ISHIZAKA em 1967, descobriram que os anticorpos envolvidos nesta reação, pertenciam a um único isotipo de imunoglobulina, chamada imunoglobulina E.

ESTRUTURA - A IgE apresenta a mesma estrutura básica das outras imunoglobulinas, porém representa somente 0,001% do total das imunoglobulinas séricas, com duas cadeias polipeptídicas leves e duas pesadas, ligadas por pontes dissulfetos (LI, 1988). Caracteristicamente possui alto peso molecular ($188 \text{ mol.wt} \times 10^3$), meia-vida curta (2 dias), ligação reversível com a célula alvo, dissocia-se quando exposta a $\text{pH} < 4$ e é sensível ao calor. O segmento sensível ao calor é o Fc, que se liga às células alvo e a porção Fab é resistente, mantendo a capacidade de se combinar com o alérgeno. O alto peso molecular é devido ao grande número de aminoácidos da cadeia pesada ϵ , distribuídos em cinco domínios. (Li, 1988; GEHA, 1984). Liga-se às células através de dois receptores, o receptor de alta afinidade (Fc ϵ RI), encontrado em mastócitos e basófilos e o receptor de baixa afinidade (Fc ϵ RII ou CD23), encontrado em linfócitos B e T, monócitos, eosinófilos.(ROITT, BROSTOFF, MALE, 1996).

* ISHIZAKA K.; ISHIZAKA, T. apud JOHANSSON, S.G.O.- Discovery and development of IgE assays. Clin Exper Allergy, 27 (suppl 1): 60-63, 1997

PRODUÇÃO E FUNÇÃO - Na ontogenia das células *T helper* (Th0) são observados diferentes subtipos que modulam a cooperação celular e produção de citocinas, selecionando os mecanismos de imunidade mediada por célula e a especificidade da resposta efetora do organismo. Essa diferenciação e o desenvolvimento de células *T helper* 1 (Th1) ou *T helper* 2 (Th2) ocorre de acordo com diversos fatores, como o ambiente local, produção de citocinas, concentração de hormônios, metabólitos da vitaminas D3 no tecido linfóide. As células Th1 liberam interleucina-2 (IL-2), interferon γ (IFN- γ) e ativam macrófagos. As células Th2 liberam IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, estimulam a produção de eosinófilos, mastócitos, promovem a ativação e diferenciação das células B, estimulando a produção de anticorpos. (FIGURA 3).

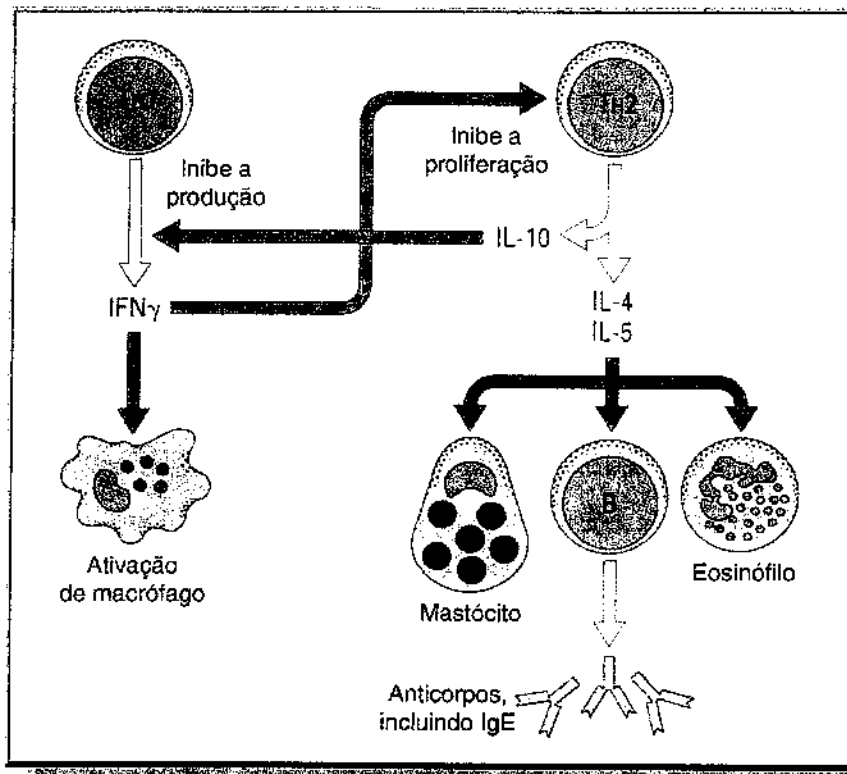


Figura 3: Células e citocinas envolvidas na produção da IgE.*

* Modificado de ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. Immunology 4 ed. London, Mosby, 1996

A produção da IgE pelas células B depende da apresentação do alérgeno pelas células apresentadoras de antígenos (APCs) às células Th e da cooperação celular entre células B e Th2, através da IL-4. Esta interleucina induz a ativação e diferenciação das células B, levando à produção IgG1 e especialmente IgE. (ROITT, BROSTOFF, MALE, 1996). A IL-4 tem um papel importante também na diferenciação das células T. Quando sua concentração é alta, a resposta imune é do tipo Th2 e quando é baixa, a resposta é do tipo Th1. (ROCKEN, RACKE, SHEVACH, 1996)

A produção da IgE pode ser inibida por citocinas Th1 (IFN- γ , IL-2). A produção destas citocinas aos 9 meses de idade, mostrou uma relação inversa com a resposta ao teste cutâneo de hipersensibilidade imediata realizado nas crianças aos 6 anos de idade. (MARTINEZ *et al*, 1995a)

Alérgenos ambientais já podem entrar em contato com as células do feto durante a gestação constituindo o marco inicial para as células do sistema T contra estes alérgenos (HOLT & SLY, 1997). Desta maneira, a polarização de células Th1 – Th2 está presente precocemente e existe um predomínio de células Th2 nos atópicos. Pessoas não atópicas também apresentam uma resposta a alérgenos ambientais, mas é restrita a secreção de níveis baixos de citocinas Th1, as quais não levam a inflamação e antagonizam o crescimento de células Th2.

Assim, a diferença entre lactentes atópicos e não atópicos não é qualitativa, mas quantitativa, pois a formação da IgE contra um alérgeno ocorre precocemente em ambos os lactentes, porém em níveis diferentes. (BJORKSTÉN, 1994)

Através de estudos de DNA foi comprovado que células T responsivas a alérgenos ocorrem em sangue de cordão e são de origem fetal. No feto, a resposta Th1 é regulada por fatores tróficos Th2 derivados da placenta, os quais protegem a placenta das citocinas Th1. Assim, ao nascimento, a resposta a alérgenos é dominada por citocinas Th2. Esta resposta parece paradoxal, pois é potencialmente patogênica em adultos. Porém em indivíduos não atópicos, ela é redirecionada através da produção de citocinas Th1. Em indivíduos atópicos, haverá a persistência da memória imunológica para alérgenos dominada por citocinas Th2 (HOLT & SLY, 1998; HOWARTH, 1998; MARTINEZ & HOLT, 1999). Recentemente,

PRESCOTT *et al* (1999) também encontraram resultados concordantes em análise prospectiva da maturação e resposta das células Th a aeroalérgenos, em lactentes atópicos e não atópicos. Houve uma rápida supressão da resposta Th-2 durante o primeiro ano de vida em lactentes não atópicos, e consolidação desta resposta em lactentes atópicos, associada com defeito na produção neonatal de interferon- γ .

Após o contato do alérgeno com o organismo, haverá a produção da IgE no local, sensibilizando primeiramente os mastócitos associados ao tecido conjuntivo e mucosas locais. A IgE entrará então na circulação, ligando-se a receptores específicos de alta afinidade (Fc ϵ RI) em basófilos circulantes e mastócitos teciduais. Basófilos de pessoas normais e atópicas possuem 10000 a 40000 moléculas de IgE por célula (GEHA, 1984).

Apesar da meia vida curta da IgE, os mastócitos podem permanecer sensibilizados por meses. Stanworth demonstrou este fato sensibilizando dois locais de seu próprio braço com soro de pessoa atópica. Após, ele estimulou os locais semanalmente, com antígeno específico pôr 3 meses e ainda havia uma reação com pápula – eritema.

A degranulação de mastócitos e basófilos ocorre pela agregação de receptores Fc ϵ RI, desencadeada por um alérgeno ou outras moléculas, como as lecitinas (fitohemaglutinina, concanavilina A), algumas drogas (codeína, morfina), anafilotoxinas. São liberados mediadores pré-formados e neo-formados do ácido araquidônico, os quais produzem uma resposta inflamatória e as reações da hipersensibilidade tipo I.(ROITT, BROSTOFF, MALE, 1996).

1.2.3. Fatores relacionados a produção da IgE

Com o advento de imunoensaios capazes de mensurar pequenas quantidades da IgE, surgiram muitas informações relacionadas a esta imunoglobulina. A sua produção é altamente regulada, resultando em concentrações mínimas nos fluidos corporais. A maioria das células plasmáticas produtoras da IgE são encontradas nos tecidos linfóides associados aos tratos gastrointestinal e respiratório, onde ocorrem a entrada de alérgenos e as principais manifestações clínicas. Nestes locais, a IgE pode ser encontrada nas secreções das mucosas,

ligada aos mastócitos locais, ou distribuída nas circulação sistêmica, através de mastócitos e basófilos. Baixas concentrações de IgE total e específica tem sido descritas em lavados nasais, fluidos intestinais, saliva, leite materno, líquido, urina. (OWNBY, 1998).

O feto humano é capaz de produzir IgE precocemente. MILLER, HIRVONEN, GITLIN (1973) estudaram tecidos fetais, encontrando síntese de IgE em tecido pulmonar e hepático com 11 semanas, esplênico com 21 semanas de gestação. *BALYEAT, em 1928, descreveu dois lactentes entre 199, com teste cutâneo positivo para trigo e ovo, realizado antes de três dias de vida.

Alérgenos podem sensibilizar o feto, porém a síntese de IgE é limitada, devido a baixa exposição e sensibilização antigênica durante a gestação. Os níveis da IgE específica para alguns alérgenos alimentares em sangue de cordão não foram detectados ou foram encontrados em níveis muito baixos, em menos de 1% dos recém-nascidos. (CRONER *et al.*, 1982; BUSINCO *et al.*, 1983; KJELLMAN & CRONER, 1984; MAGNUSSON, 1988)

A IgE encontrada em sangue de cordão umbilical é de origem exclusivamente fetal, pois não atravessa a barreira placentária. Vários autores não encontraram correlação entre os níveis da IgE total ou específica materna e respectivo soro de cordão umbilical (KJELLMAN & JOHANSSON, 1976; BUSINCO *et al.*, 1983, RUIZ *et al.*, 1991).

A época em que os níveis de IgE sérica tornam-se preditivos das manifestações atópicas ainda não está claramente definido. O grupo de Tucson, no Arizona, não encontrou relação entre níveis de IgE em sangue de cordão umbilical e o diagnóstico de asma e rinite na idade de 6 anos, mas os níveis séricos da IgE aos 9 meses de idade estavam significativamente relacionados ao aparecimento de asma na idade de 6 anos sugerindo que a sensibilização precoce é importante no aparecimento de manifestações atópicas. (MARTINEZ *et al.*, 1995b).

Muitos fatores podem influenciar as concentrações de IgE e o posterior aparecimento de manifestações atópicas, os quais são apresentados na TABELA 2 e descritos a seguir.

* BALLEAT, apud ZEIGER, R.S. -- Atopy in infancy and early childhood: natural history and role of skin testing. J Allergy Clin Immunol, 75: 633-639, 1985

Tabela 2: Fatores de risco para sensibilização e desenvolvimento de atopia estudados nas últimas décadas.

AUMENTAM O RISCO	DIMINUEM O RISCO
História familiar de atopia positiva	História familiar de atopia negativa
Sexo masculino	Sexo feminino
Raça negra	Raça Caucaseana
Amamentação curta	Amamentação prolongada
Introdução precoce de alimentos sólidos	Introdução tardia de alimentos sólidos
Nascimento Primavera (?)	Nascimento Outono (?)
Família pequena	Família grande
Vírus Sincicial Respiratório	Outros vírus
Entrada precoce na creche	Entrada tardia na creche
Higiene excessiva	Higiene satisfatória
Vida moderna	Vida antropológica
Vida na cidade	Vida no campo
Poluição intra domiciliar	Poluição extra-domiciliar
Exposição alérgica precoce	Exposição alérgica tardia

- **Genética**

Hereditariedade é um fator importante a ser considerado no desenvolvimento da atopia. Maimonides, em seu “Tratado de Asma” no século XII, descreveu talvez pela primeira vez a incidência familiar de asma (ZEIGER, 1993). Aproximadamente dois terços de crianças com atopia tem parentes de primeiro grau com história positiva de atopia (ORGEL *et al.*, 1975).

FOUCARD (1974) estudou grupos de crianças atópicas e encontrou maior número de casos com antecedente familiar positivo, assim como níveis séricos médios da IgE significativamente maiores, em comparação com o grupo de crianças não atópicas.

Posteriormente, KJELLMAN & JOHANSSON (1976) observaram que a história familiar de atopia pode não somente afetar a incidência, mas a idade de início e o tipo de manifestação clínica dos filhos. Eles constataram manifestações atópicas em 56% dos lactentes acompanhados até os 18 meses com história familiar positiva de atopia (mãe e/ou pai). Em famílias que apresentavam os pais com mesma manifestação clínica (respiratória ou cutânea), a incidência total de atopia foi de 72% e os filhos também tiveram o mesmo tipo de sintoma dos pais.

No trabalho de CRONER *et al* (1982), prospectivo de 1701 lactentes acompanhados até aos 18 meses, 23,1% apresentaram manifestações atópicas quando pai e mãe referiam história para atopia e 11,8% com atopia quando somente um dos pais referia atopia.

RUIZ *et al.* (1991) encontraram uma incidência de atopia de 49% em lactentes com ambos os pais atópicos.

O papel da hereditariedade na asma foi demonstrado em alguns trabalhos. WANDALSEN (1994), observou maior hiperreatividade brônquica em familiares atópicos de crianças com asma, quando comparados aos familiares não atópicos. BURROWS *et al* (1995) verificaram um aumento da porcentagem de crianças com asma quando os pais eram asmáticos, em comparação com pais não asmáticos.

Estudos em gêmeos mostraram alta concordância para a presença de asma entre monozigóticos (59,97%; n=23), em comparação com gêmeos dizigóticos (23,64%; n=13). (SARAFINO & GOLDFEDDER, 1995). Estes estudos demonstram um componente genético na asma, mas há também forte influência ambiental pela porcentagem de discordância em monozigóticos.

Muitos genes situados nos cromossomos 5, 11 e 14, influenciam o fenótipo atópico e existe mais de um locus genético que confere susceptibilidade a atopia. Os alelos de cada locus podem ter diferentes efeitos: recessivo, dominante, co-dominante, poligênico. Assim, a produção de IgE total pode estar sob controle de um locus e a resposta a um alérgeno específico sob controle de um segundo locus.

Um outro fator que dificulta o estudo genético da atopia, é que nem todas as pessoas com genótipo para atopia, serão atópicas. Isto ocorre devido a penetrância (proporção de indivíduos que expressam o fenótipo) não ser completa. (OBER, 1997).

Estudos de *screening* de genomas verificaram ligação entre atopia ou hiperreatividade brônquica com marcadores nos cromossomos 5, 11 e 14. Um polimorfismo foi descrito na região do gene para IL-4 no cromossomo 5, principal candidato para levar a atopia. Marcadores na região do cromossomo 11q13 e a descoberta do gene para a cadeia β do principal receptor para IgE (Fc ϵ RI) neste cromossomo, foram também associados a atopia. No cromossomo 14 estão os genes da região *alpha/delta* do receptor da célula T, os quais estão envolvidos na apresentação do antígeno e resposta IgE específica. (LeSOUËF, P, 1997).

Além destes genes, a região dos alelos do *leucocyte antigen system* (HLA) no cromossomo 6p21.3 pode também influenciar o fenótipo atópico, principalmente os genes de classe II, os quais apresentam peptídeos às células TCD4 e influenciam a sensibilização alérgica inicial. (OBER, 1997)

A genética influencia desde a susceptibilidade para sensibilização a um alérgeno específico, dependendo do grau de exposição a este alérgeno, o estímulo e resposta adequados das células apresentadoras de antígeno e a polarização das células T (BROWN, HALONEN, MARTINEZ, 1997).

O que se acredita hoje, baseado em evidências epidemiológicas, é que a predisposição genética associada a exposição alérgica precoce, na ausência de infecções recorrentes podem levar ao aparecimento de atopia no início da vida. (LANDAU, 1996).

- **Sexo/ Raça**

Vários autores observaram diferença nos níveis da IgE, quando analisados em relação ao sexo, a qual ocorre precocemente, a partir do nascimento.

KIMPEN *et al.* (1989) estudaram 5305 amostras de sangue de cordão, sendo 2617 do sexo masculino e encontraram diferença estatística significativa em relação ao sexo, com valores elevados em lactentes do sexo masculino. CRONER *et al.* (1982), HALONEN *et al.* (1991), HANSEN *et al.* (1992a) também encontraram resultados concordantes.

BERGMANN *et al.* (1995), realizaram estudo multicêntrico, também dosando os níveis séricos da IgE em sangue de cordão umbilical em 6401 recém nascidos onde os meninos apresentaram níveis séricos médios maiores que as meninas. Outros autores não encontraram diferença nos níveis da IgE de cordão de lactentes masculinos e femininos. (MAGNUSSON, 1988, ORYSZCZYN *et al.*, 1991; ALAWAR, KALLA, BJORKSTÉN, 1994, MANCINI, SOLÉ, NASPITZ, 1996)

LINDBERG & ARROYAVE (1986), também não encontraram diferença significativa nos níveis de IgE em relação ao sexo, em estudo prospectivo de lactentes a partir de 1 ano de idade até a adolescência.

Tem sido sugerido que a etnia também pode afetar as concentrações de IgE de cordão, mas os resultados são controversos. ORGEL *et al.* (1974), em um estudo de crianças Filipinas e da raça branca, encontrou significativamente níveis elevados de IgE e altas taxas de atopia nas crianças Filipinas. Posteriormente HALONEN *et al.* (1991) também avaliou a influência da etnia e encontrou níveis de IgE de cordão e aos 9 meses mais elevados em lactentes Hispânicos, quando comparados aos Anglo-americanos.

Fatores raciais são importantes no controle dos níveis de IgE, embora é frequentemente difícil separar fatores genéticos e raciais, de fatores ambientais. HAUS, DE HEESE, WEINBERG (1988) encontraram lactentes da raça negra com valores mais elevados em relação a raça branca. Estes resultados foram concordantes com o trabalho de GRUNDBACHER & MASSIE (1985), porém não foi demonstrado em outros estudos mais recentes (ALAWAR, KALLA, BJORKSTÉN, 1994; MANCINI, SOLÉ, NASPITZ, 1996)

- **Idade**

Após a descoberta da IgE, foi observado que os níveis séricos em crianças aumentam com a idade e que grandes variações dos valores ocorrem em uma mesma faixa etária (JOHANSSON*, 1968).

* JOHANSON, 1968, apud KJELLMAN, JOHANSSON, ROTH. *Clinical Allergy*, 6: 51-59, 1976

Posteriormente, KJELLMAN, JOHANSSON, ROTH, (1972) utilizando uma técnica radioimunológica de maior acuracidade (PRIST), também verificaram um aumento nos valores da IgE em crianças de 0 a 14 anos, porém com uma variação pequena dentro do mesmo grupo etário, a qual foi atribuída à detecção de níveis mais baixos da IgE em relação aos trabalhos anteriores. Níveis de pico da IgE foram alcançados ao redor de 10-14 anos (100-800 vezes maiores que os níveis de cordão), os quais diminuíram posteriormente.

ORGEL *et al.* (1975) estudaram os níveis da IgE em 34 lactentes com 2 semanas, 1, 2, 3, 4, 6, 9, 12 meses, e também encontraram um aumento nos níveis médios de acordo com a idade, exceto entre 1 e 2 meses. Uma elevação estatisticamente significativa ocorreu entre 6 e 9 meses. Após o nascimento, os níveis de IgE aumentaram gradualmente e alcançam valores máximos entre 10 e 15 anos de idade.(OWNBY, 1993)

MANCINI, SOLÉ, NASPITZ, (1996) observaram este fato em 188 lactentes saudáveis, com idades entre 1 e 12 meses. Houve um rápido aumento dos níveis séricos da IgE até aos 6 meses, e após a elevação foi gradual.

- **Alimentação**

Tem sido aventado que os diferentes tipos de alimentação nos primeiros dias de vida podem influenciar a resposta mediada por IgE e o aparecimento posterior de manifestações atópicas mas o assunto permanece controverso.

BUONOCORE *et al.* (1992) estudaram os níveis da IgE no quarto dia de vida em quatro grupos de recém-nascidos, alimentados com leite materno, leite de vaca, soja e hidrolizado protéico, apresentando ou não antecedente familiar positivo para atopia. Para os recém-nascidos alimentados com leite de vaca e soja, houve um aumento significativo nos níveis da IgE do quarto dia de vida em relação à IgE de cordão.

Contrariamente, GORDON *et al.* (1982) não encontraram diferença nos níveis da IgE e no aparecimento de asma-eczema até os 2 anos de idade, em lactentes que receberam leite materno por período mínimo de 3 meses, comparando-os com aqueles que receberam leite de vaca. VEGA & ALVAREZ (1996) também não encontraram relação entre o tempo de amamentação e níveis de IgE ou atopia.

O tipo de alimentação dos lactentes que apresentam níveis da IgE de cordão elevados, pode influenciar o aparecimento de manifestações atópicas. BUSINCO *et al.* (1983) verificaram entre 101 crianças estudadas até a idade de 2 anos, que 37,5% dos casos com IgE de cordão elevado e alimentados com leite materno nos primeiros 6 meses desenvolveram atopia; no grupo alimentado com leite de soja 33% apresentaram atopia e com leite de vaca 90% manifestaram atopia no período estudado. Os autores constataram que o aleitamento materno durante os primeiros 6 meses de vida foi efetivo em prevenir atopia nestes lactentes, em relação ao aleitamento artificial.

CHANDRA, PURI, CHEEMA (1985) encontraram resultados concordantes. Entre lactentes com IgE de cordão elevado, 39 receberam leite materno (período mínimo de 3 meses) e 12 desenvolveram atopia (30,7%), 31 crianças receberam leite de vaca e 26 apresentaram eczema e/ou chiado recorrente (83,3%), durante os primeiros dois anos de vida.

A maioria dos estudos demonstram que as reações adversas são menores em lactentes que receberam leite materno em relação às fórmulas, com redução da alergia às proteínas do leite de vaca, entretanto não existe um consenso se a amamentação exclusiva também reduz o aparecimento posterior de atopia, por ser doença de causa multifatorial. (VANDENPLAS, 1997).

- **Sazonalidade**

Em pacientes com dermatite atópica, OHMAN* (1971) descreveu uma variação sazonal das concentrações da IgE, com valores mais baixos durante o verão. FOUCARD (1974) também encontrou a mesma sazonalidade nos níveis da IgE em pacientes atópicos.

No trabalho de CRONER & KJELLMAN (1986) lactentes que nasceram em Maio apresentaram níveis de IgE mais elevados e maior risco de atopia.

* OHMAN, S. apud FOUCARD, T. Acta Paediat Scand., 63: 129-139, 1974

Para detectar estas influências sazonais, KIMPEN *et al.* (1987) analisaram as concentrações de IgE no cordão em 5353 crianças em relação ao mês de nascimento. Nos casos com IgE elevado ($>1,0$ UI/ml) houve distribuição cíclica, com valores mais altos na primavera (Março, Abril, Maio) e mais baixos no mês de Outubro.

HALONEN *et al.* (1991) observaram que os níveis da IgE de cordão variaram de acordo com o mês do nascimento, com valores mais baixos no mês de setembro. HANSEN *et al.* (1992^a), também encontraram valores mais baixos da IgE de cordão no período do outono.

Tais achados sugerem que o mês do nascimento, no período da primavera, aumenta o risco para níveis elevados de IgE de cordão e doença atópica. Os autores citados concordam que existem diferenças significativas nos valores de IgE de cordão em relação ao mês de nascimento, mas a razão para isso é ainda desconhecida.

- **Ambientais**

Fatores ambientais podem influenciar não somente o início, mas também a gravidade das manifestações clínicas, afetando assim a penetrância e expressão do fenótipo da atopia.

Estudos epidemiológicos mostram maior incidência de atopia em áreas urbanas em relação às áreas rurais de países industrializados, devido em parte aos diferentes níveis de poluição do ar ambiental. Países ocidentais apresentam poluição ambiental excessiva e estão associados com alta prevalência de sensibilização alérgica (BJORKSTÉN *et al.*, 1997; RING, 1997).

A exposição a poluentes ambientais aumenta a resposta das vias aéreas a alérgenos inalatórios, tendo papel importante neste mecanismo, as partículas da combustão do diesel. DIAZ-SANCHEZ *et al.* (1994) pesquisaram o efeito da aplicação tópica de partículas da combustão do diesel (PCD), sobre a resposta imune local, nas vias aéreas nasais de voluntários saudáveis. Demonstraram que esta aplicação levou a um aumento significativo de IgE, mas não de IgG, IgA ou IgM, em comparação com soro fisiológico. Posteriormente, foi avaliada a capacidade das PCD agirem como adjuvante para o antígeno, em indivíduos atópicos. Foram realizados lavados nasais após a estimulação com erva-de-santiago, sendo encontrados IgE específica para erva-de-santiago em maior concentração depois da estimulação com PCD, em comparação com a erva-de-santiago isoladamente. (DIAZ-SANCHEZ, 1997)

A poluição ambiental pode agravar a asma, porém não é totalmente responsável pelo aumento de sua prevalência. VON MUTIUS *et al* (1994) constataram taxas de prevalência de asma, atopia e hiperreatividade brônquica mais baixas em Leipzig, leste da Alemanha, onde as crianças foram expostas a níveis elevados de dióxido sulfúrico em relação as crianças de Munique, Oeste da Alemanha. Os autores sugeriram que a poluição aumenta as infecções respiratórias, as quais foram mais frequentes na região leste, podendo explicar a redução de atopia na população. Assim, infecções na infância podem paradoxalmente proteger contra a asma. (MARTINEZ, 1994; COOKSON & MOFFATT, 1997)

Evidências de que infecções na infância podem prevenir atopia são baseadas em vários estudos. Adultos jovens na Guiné-Bissau, Oeste da África, os quais apresentaram sarampo na infância durante uma epidemia, tiveram baixa sintomatologia para atopia em relação àqueles não infectados. (SHAHEEN, 1997). MARTINEZ (1994) destaca os estudos sobre a ilha de Tristão da Cunha, habitada por população estável, onde foi constatado alta prevalência de asma (46%), e baixa frequência de infecções respiratórias graves. Após erupção vulcânica, a população evacuou a ilha e foi transferida para Inglaterra. Alguns anos após, ao retornarem a ilha, foi confirmada sensibilização a aeroalérgenos e também exposição a vírus que não tiveram contato anteriormente, podendo explicar a alta incidência de atopia nesta população.

O número de irmãos mais velhos tem também sido inversamente relacionados à prevalência de rinite alérgica em adultos e eczema na infância. VON MUTIUS *et al* (1994) identificaram maior risco de doença atópica no primeiro filho, em relação aos subsequentes dentro de uma mesma família. Posteriormente, STRACHAN também propôs que o aumento de atopia pode ser devido a redução da exposição a infecções na infância, pela diminuição do tamanho da família. Em crianças há uma exposição maior a infecções, quando o número de irmãos é maior. (STRACHAN, 1997).

MARTINEZ (1994), apresentou a hipótese de que repetidas infecções virais precoces, podem seletivamente estimular o desenvolvimento de células Th-1, inibindo a proliferação de clones Th-2 e o desenvolvimento de sensibilização alérgica. Este potencial para estimular resposta Th1 e reduzir respostas Th2 também foi evidenciado para outras infecções. No Japão, SHIRAKAWA *et al*, (1997) avaliaram a relação entre resposta à

tuberculina após vacinação com BCG aos 3 meses de idade, 6 e 12 anos, e o subsequente desenvolvimento de atopia. A probabilidade de apresentar atopia foi maior quando a resposta a tuberculina (Th1) era baixa. Recentemente, ADAMS *et al* (1999), encontraram em indivíduos infectados com *M. tuberculosis* e com a doença, resposta imune do tipo Th-2, apresentando altas concentrações de IgE em relação ao grupo controle (sem a doença). Após o tratamento da tuberculose, houve redução significativa dos níveis de IgE, demonstrando regulação e redução da resposta Th-2.

Apesar destes estudos, o papel das infecções interferindo na resposta imune Th-1 não está completamente elucidado. Em certas circunstâncias, as infecções virais podem ser capazes de induzir resposta Th-2. O Vírus sincicial respiratório (RSV) é capaz de produzir uma resposta IgE específica em lactentes com bronquiolite, e em experimentos animais uma resposta Th-2 foi demonstrada. (NASPITZ, 1997). Entretanto, um estudo recente realizado por STEIN *et al.* (1999), avaliou prospectivamente o risco de chiado recorrente até a idade de 13 anos em crianças que apresentaram doença do trato respiratório inferior por RSV antes dos 3 anos. Os autores encontraram um baixo risco de chiado a partir dos 11 anos, questionando o papel do RSV na indução de asma atópica. Não houve também associação entre infecção com RSV e sensibilização atópica. Assim, o assunto é ainda controverso na literatura, necessitando outros estudos para investigação.

A idade de entrada em creche pode influenciar o desenvolvimento de atopia. Um estudo na Alemanha (KRAMER *et al*, 1998) investigou a possibilidade de crianças que permaneceram em creche desde 6-11 meses de idade, apresentarem menor incidência de atopia, suportando a hipótese das infecções precoces protegerem posteriormente contra atopia. Os autores encontraram posteriormente nestas crianças, nas idades entre 5-14 anos e provenientes de famílias pequenas, menor incidência de atopia, exceto para sibilância recorrente.

O ambiente interno é um fator importante na sensibilização primária, pois 90% do tempo de um indivíduo é passado em ambientes fechados (DAVIES, RUSZAK, DEVALIA, 1998). O papel dos ácaros da poeira domiciliar foi relatado por SPORIK *et al* (1990). Os autores acompanharam prospectivamente 67 crianças até a idade de 11 anos, encontrando um risco relativo 4,8 vezes maior de desenvolver asma, quando os lactentes foram expostos a

poeira domiciliar, com altas concentrações do ácaro *D. pteronyssinus*. LUCZYNSKA, WALKER, BURNEY (1995) estudaram a sensibilização para alérgenos intra e extra domiciliares, em crianças de 10-11 anos, provenientes de duas regiões distintas de Londres. Os autores encontraram maior sensibilização aos alérgenos de barata, na região onde as casas eram mais pobres, corroborando para o papel do ambiente interno na atopia.

A influência do nível sócio econômico na sensibilização foi demonstrada em alguns trabalhos. ARSHAD, STEVENS, HIDE (1993) e TARIQ *et al*, (1998), encontraram maior incidência de asma em lactentes e crianças acompanhadas até os 4 anos, entre as famílias de baixo nível sócio-econômico, sendo também um fator de risco para rinite (ARSHAD *et al*, 1993). Contrariamente, outros autores não verificaram correlação entre fatores sociais familiares e desenvolvimento de asma em seguimento prospectivo até os 6 anos de idade (HORWOOD *et al*, 1985). FORASTIERE *et al*, (1997) encontraram maior prevalência de testes cutâneos positivo em crianças de famílias de alto nível sócio econômico. Em outro estudo realizado no leste da Alemanha, caracterizada pelo socialismo, foi constatado diferenças na incidência de atopia, de acordo com a classe social dos pais. Taxas de sensibilização alérgica e atopia foram mais elevadas em crianças da classe social III (pais com mais de 10 anos de educação). (HEINRICH *et al*, 1998). De acordo com RING (1997) fatores característicos do alto nível sócio-econômico e estilo de vida Ocidental estão associados a maior prevalência de atopia.

A exposição a fumaça de cigarro é um fator de risco para sensibilização alérgica e desenvolvimento de chiado recorrente e asma. (MORGAN & MARTINEZ, 1992). A fumaça de cigarro lesa o epitélio respiratório, tornando-o mais susceptível aos efeitos adversos dos alérgenos. RUSZNAK *et al* (1997) observaram este efeito expondo cultura de células epiteliais brônquicas à fumaça de cigarro e posteriormente a *D. pteronyssinus*. A exposição ao ácaro levou a um aumento significativo da permeabilidade celular, o qual foi mais acentuado pela exposição à fumaça de cigarro

Trabalhos sugerem que o tabagismo materno na gestação exerce um efeito relevante na produção de IgE fetal. MAGNUSSON (1986) avaliou os efeitos do tabagismo materno em 186 crianças, verificando aumento significativo da IgE de cordão e do risco de desenvolvimento de manifestações atópicas antes dos 18 meses, mesmo em crianças de pais

não atópicos. Não houve influência do tabagismo paterno. Posteriormente, outros autores encontraram resultados concordantes. (ARSHAD *et al*, 1992; BERGMANN *et al*, 1995).

ATICI *et al* (1995) avaliaram a influência do tabagismo materno e história familiar de atopia, sobre os níveis de IgE de cordão em 1251 lactentes. Quando a história familiar era positiva e as mães fumaram mais que 10 cigarros/dia, os níveis de IgE foram significativamente mais elevados, em comparação com lactentes com história familiar negativa e as mães fumaram menos que 10 cigarros/dia.

Contrariamente, ORYSZCZYN *et al* (1991) não encontraram associação entre tabagismo materno na gestação e IgE de cordão. Foi utilizada a dosagem de marcador biológico do metabolismo da nicotina, em sangue de cordão e na urina materna, para validação da história clínica. Não houve diferença nos níveis da IgE de cordão entre mães fumantes e não fumantes e também quando comparados com mães fumantes e fumantes passivas. Nenhuma associação foi observada entre níveis de IgE e do metabólito da nicotina em sangue de cordão.

Apesar de algumas evidências a favor, não existe um consenso sobre o assunto, e outros autores também não encontraram influência do tabagismo materno na gestação, sobre os níveis da IgE de cordão (HALONEN *et al*, 1991; OWNBY, JOHNSON, PETERSON, 1991; RIVAS *et al*, 1994).

- **Outros fatores**

Trabalhos recentes sugerem possíveis ligações entre fatores perinatais e aumento de IgE ou risco aumentado de atopia. GODFREY, BARKER, OSMOND (1994) descreveram em adultos de 50 anos, associação entre níveis altos de IgE (acima de 80 UI/ml) e maior perímetro cefálico, maior peso corporal ao nascimento, embora o comprimento coroa-calcanhar fosse semelhante ao grupo com IgE normal, sugerindo crescimento desproporcional da cabeça. Posteriormente FERGUSSON *et al* (1997) estudaram as relações entre idade gestacional, peso ao nascimento, estatura e perímetro cefálico e o subsequente desenvolvimento de atopia, em crianças acompanhadas até os 16 anos. Os autores encontraram um risco de 1,8 a 3,0 vezes maior de apresentarem asma quando o perímetro cefálico ao

nascimento foi maior ou igual a 37 cm, e para as outras variáveis não foi observada associação com asma. Uma possível explicação advogada neste trabalho é o desequilíbrio nutricional, com redução da ingestão de ácidos graxos essenciais durante a gestação, os quais são determinantes significativos do perímetro cefálico ao nascer, podendo influenciar a função do timo e produção de citocinas.

A correlação entre níveis de IgE, idade gestacional e peso ao nascimento, foi estudada em alguns trabalhos, não sendo encontrada diferença nos valores em relação ao peso e para recém nascidos prematuros, comparados com os nascidos a termo. (KIMPEN *et al*, 1989; HANSEN *et al*, 1992; BERGMANN *et al*, 1995). Apesar destes trabalhos, ARSHAD *et al* (1993), encontraram em lactentes com baixo peso ao nascimento (<2500g), maior incidência de atopia e testes cutâneos positivo.

Medicações utilizadas durante a gestação podem estar associadas com risco aumentado de atopia, como o uso de agentes β - bloqueadores, os quais em estudos experimentais podem estimular a produção de IgE. (BJORKSTEN *et al*, 1988).

1.2.4. Avaliação laboratorial da atopia

Exames laboratoriais auxiliam o diagnóstico clínico da atopia, demonstrando que o sistema imunológico está estimulado a produzir IgE. Podem ser realizados *in vitro* através da dosagem da IgE total e específica, ou *in vivo* com os testes de hipersensibilidade imediata.

Entre as técnicas imunoquímicas que permitem quantificar a IgE total *in vitro*, destacam-se as técnicas de precipitação antígeno-anticorpo em gel e nefelometria, as quais detectam concentrações altas (miligramas a microgramas por mililitro), e os ensaios competitivos, como radioimunoensaio (RIA), enzima imunoensaio (EIA), que apresentam maior sensibilidade (microgramas a nanogramas por mililitro).

A dosagem da IgE específica produzida contra alérgenos, é realizada através de um exame semiquantitativo: RAST (*radioallergosorbent test*). O soro a ser testado é adicionado a uma fase sólida contendo o alérgeno, que podem ser de celulose, agarose, discos

de filtros de papel. Após adiciona-se anticorpo monoclonal anti-IgE marcada radiativamente, ou com enzima, ou molécula luminescente. A leitura pode ser feita num contador gama, espectrofotômetro ou luminômetro, e é expressa quantitativamente em unidades de massa por mililitro, ou semiquantitativamente em classes, baseada em uma curva de referência. (HOMBURGER, 1998)

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata são os mais utilizados entre os métodos *in vivo*, destacando-se os testes de puntura (“prick test”) e os intracutâneos. Os testes intracutâneos são em geral mais sensíveis que os “prick”, porém são mais dolorosos, podem produzir reações inespecíficas ou reações colaterais (MACHADO, 1992).

Os testes cutâneos variam com a idade. Para uma resposta positiva, os lactentes necessitam além da capacidade de sintetizar e fixar IgE contra o alérgeno, de resposta dérmica a histamina, para induzir a um aumento da permeabilidade vascular (pápula local) e eritema (reflexo axônico). Esta resposta é significativa a partir dos 3 meses, porém as reações são menores, quando comparadas às crianças maiores e adultos. (ZEIGER, 1985).

1.2.5. Níveis séricos da IgE e a relação com atopia

A partir de 1966, com a descoberta da IgE tem sido demonstrado que existe correlação entre doença atópica e nível sérico desta imunoglobulina (GEHA, 1984).

ORGEL *et al.* (1975) acompanharam clinicamente 34 lactentes, com dosagens de IgE durante o primeiro ano de vida. Foi encontrado maior risco de doença atópica no período até os 2 anos de vida, quando apresentaram nível de IgE superior a 20U/ml. Uma elevação nos níveis séricos também precedeu as manifestações clínicas.

No trabalho de KJELLMAN & JOHANSSON (1976) foi verificado níveis de IgE elevados(acima de +2DP) em 75% dos lactentes acompanhados até aos 18 meses, aproximadamente 6 meses antes do início das manifestações clínicas de atopia.

Esta observação foi confirmada por KJELLMANN (1976) em crianças saudáveis menores de 14 anos, sem história familiar de atopia, encontrando um risco dez vezes maior para atopia, quando as crianças apresentavam IgE sérica inicial maior que um desvio padrão acima da média.

Posteriormente, CRONER *et al* (1982) também verificaram esta correlação em lactentes acompanhados desde o nascimento. Aos 18 meses, os casos com manifestações atópicas apresentavam média da IgE significativamente maior.

HALONEN *et al.* (1991) estudaram 1074 lactentes saudáveis e correlacionaram altos níveis séricos da IgE em amostras de cordão e aos 9 meses, com o desenvolvimento de eczema no primeiro ano de vida. Em outro trabalho (HALONEN *et al*, 1992), os autores também avaliaram níveis da IgE no cordão e aparecimento de eczema em 767 recém-nascidos durante o primeiro ano de vida, encontrando uma incidência significativa (19,2%) no grupo com altos níveis de IgE.

Contrariamente GORDON *et al.*(1982), não encontraram níveis elevados da IgE em 50% das crianças que apresentaram asma ou eczema atópico até aos 2 anos de idade.

Para corroborar o papel da IgE na atopia, VASSELLA *et al* (1994) encontraram níveis elevados de IgG anti-IgE em sangue de cordão de lactentes com risco para atopia, os quais podem ter papel protetor no aparecimento precoce de manifestações atópicas. Os autores observaram que lactentes com história familiar positiva de atopia (pais ou pai e irmão) e que permaneceram saudáveis até os 18 meses, apresentavam níveis altos de anticorpo IgG anti-IgE em sangue de cordão. Os lactentes que apresentaram manifestações clínicas de atopia, tinham baixos níveis de anticorpo IgE anti-IgE.

Em 1995b, MARTINEZ *et al* estudaram a história natural da asma durante os primeiros seis anos de vida, e encontraram níveis de IgE significativamente elevados aos 9 meses e aos 6 anos, no grupo de crianças com chiado persistente, em relação ao grupo sem chiado.

Valores baixos da IgE não excluem necessariamente atopia. SAARINEN *et al.*(1982) estudaram níveis de IgE em crianças saudáveis e atópicas, entre 6 meses e 5 anos de idade. Os autores concluíram que a dosagem sérica da IgE para diferenciar atópicos é útil, com especificidade alta, mas apresenta uma sensibilidade baixa mesmo com diversos valores de *cut-off*. Assim, altos níveis de IgE sugerem atopia, enquanto valores baixos fornecem pouca informação.

1.2.6. A IgE de cordão como preditiva para o desenvolvimento de atopia no lactente

Vários estudos prospectivos iniciais mostraram que a IgE sérica de cordão umbilical, a despeito de valores muito baixos, pode estimar o potencial genético basal do lactente, sendo assim de valor preditivo importante para atopia.

CRONER *et al* (1982) acompanharam 1701 lactentes até aos 18 meses e entre os lactentes com altas concentrações da IgE de cordão ($\geq 1,3$ KU/l), 70% apresentaram manifestações atópicas, com diferença estatística significativa em relação ao grupo sem manifestações clínicas (30%). A sensibilidade e especificidade da IgE de cordão foi respectivamente 44,4% e 98%.

BUSINCO *et al* (1983) encontraram valores médios da IgE de cordão elevados ($1,06 \pm 1,02$ U/ml) no grupo de lactentes que apresentaram atopia até aos 2 anos de idade, comparando-se com o grupo sem atopia ($0,34 \pm 0,79$ U/ml)

Posteriormente, KJELLMAN & CRONER (1984) em trabalho prospectivo longo, em 1651 crianças até aos 6 anos, observaram que sintomas atópicos foram aproximadamente 100 vezes mais frequente em crianças com altas concentrações de IgE de cordão ($\geq 0,9$ KU/l). Entre estes lactentes, 93,7% apresentaram sintomas durante todo o período de seguimento e somente 3,5% não apresentaram sintomatologia. A sensibilidade da IgE de cordão para detectar lactentes com evidência de atopia, utilizando-se como *cut-off* 0,9 KU/l foi de 40% e especificidade 65%.

CHANDRA *et al.* (1985) encontraram níveis de IgE no cordão maiores que 0,7 UI/ml associados com alto risco (acima de 50%) de desenvolvimento de dermatite atópica e chiado recorrente em crianças com e sem história familiar positiva para atopia.

No trabalho de MAGNUSSON (1988) foi encontrado IgE de cordão elevado ($\geq 1,2$ UI/ml) em 38 recém-nascidos (8,9%), dos quais 26 desenvolveram atopia antes dos 18 meses (Sensibilidade= 68%; Especificidade= 93%, valor preditivo positivo de 72,2%).

CRONER & KJELLMAN (1990) acompanharam 1654 crianças, não selecionadas, até os 11 anos de idade. Entre os lactentes com níveis de IgE de cordão elevados ($\geq 0,9$ KU/l), 57,8% apresentaram atopia durante o seguimento. A sensibilidade da IgE de cordão foi elevada para o diagnóstico de três ou mais manifestações de atopia (S= 66%) ou para asma brônquica (S=41%), porém em relação a somente uma manifestação clínica foi inferior (S= 26%).

LILJA *et al.* (1990) acompanharam 83 lactentes com história familiar positiva para atopia até aos 18 meses, encontrando uma sensibilidade e valor preditivo da IgE de cordão de 42%, com especificidade de 80%, no aparecimento de atopia. Foi utilizado como *cut-off* o valor 0,9KU/l.

CRONER* em 1991, observou também que níveis mais elevados da IgE de cordão estavam relacionados com doença atópica grave e prolongada, em comparação com apenas uma manifestação clínica e de curta duração.

Em todos estes trabalhos prospectivos citados, altos níveis de IgE em sangue de cordão foram relacionados ao aparecimento de atopia durante o seguimento e apresentaram boa sensibilidade, com variação de 25% até 70%.

A partir da década de 90, estes valores passaram a ser questionados, pois vários autores encontraram baixa sensibilidade (inferior a 20%) da IgE de cordão como preditiva no aparecimento de atopia.

Em 1991, HIDE *et al.* concluíram que a dosagem de IgE em sangue de cordão umbilical é um método pouco sensível para detectar lactentes de risco para atopia. Após um estudo prospectivo em 1111 crianças e utilizando diferentes *cut-off* para a IgE, a sensibilidade encontrada variou entre 2,5% a 12 %. Outros autores também demonstraram uma sensibilidade baixa, de 13% para um *cut-off* de 1,2UI/ml (VARONIER, LACOURT, ASSIMACOPOULOS, 1991);

* CRONER, 1991, apud KJELLMAN, N.I.M., *Pediatr Allergy Immunol*, 5: 1-4, 1994.

HANSEN *et al* (1992b) acompanharam 762 lactentes até aos 18 meses, de dois hospitais universitários, com dosagens de IgE ao nascimento e aos 18 meses e analisaram os casos com níveis de IgE de cordão elevado ($\geq 0,5$ KU/l) e baixo ($< 0,5$ KU/l). Para este *cut-off*, a sensibilidade da IgE de cordão nos dois grupos provenientes dos dois hospitais foi 17% e 15%, e significativamente maior número de lactentes com história familiar positiva apresentaram atopia até aos 18 meses. Quando foi considerado um *cut-off* inferior ($\geq 0,3$ KU/l) o valor preditivo positivo de IgE na detecção de atopia foi 21%, com sensibilidade de 67% e 46% nos grupos das duas universidades. Nesta análise, significativamente maior número de lactentes com níveis elevados de IgE de cordão apresentaram manifestações de atopia. (HANSEN *et al*, 1992c)

No trabalho de ARSHAD *et al* (1993), os autores também encontraram valores baixos de sensibilidade para diferentes níveis de *cut-off* da IgE de cordão ($> 0,2$ KU/l: S= 41,77%, E= 58,62%), em lactentes que apresentaram manifestações clínicas e teste cutâneo positivo para alérgenos inalantes ou alimentares aos 24 meses.

Em 180 crianças avaliadas clinicamente de 18 a 23 meses por EIRÍKSSON *et al.* (1994), 66 (36,6%) apresentaram manifestações atópicas, porém nenhuma associação significativa foi encontrada com níveis da IgE de cordão, mesmo para diferentes “*cut-off*” (0,5, 0,6, 0,9, 1,0 e 1,2 KU/L). Os autores concluíram que a IgE de cordão não foi preditiva no aparecimento de manifestações atópicas em crianças menores de 2 anos.

KJELLMAN (1994) em revisão de vários trabalhos, também concluiu que a dosagem de IgE em recém-nascidos não é um bom exame para *screening* do risco de aparecimento de manifestações atópicas.

No trabalho de MARTINEZ *et al* (1995b) níveis de IgE de cordão não foram associados com história de chiado precoce transitório (até aos 3 anos), chiado tardio (após os 3 anos) ou chiado persistente, em lactentes acompanhados até os 6 anos de idade.

Recentemente BERGMANN *et al* (1997) acompanharam prospectivamente 1314 lactentes, e verificaram a capacidade preditiva dos níveis de IgE de cordão em relação à sensibilização atópica contra alérgenos inalantes e alimentares aos 24 meses. Níveis elevados de IgE total de cordão ($\geq 0,35$ KU/l) apresentaram baixa sensibilidade (47%), com especificidade de 71%.

Assim, muitos trabalhos asseguram que a dosagem de IgE em sangue de cordão não é indicada para *screening* do risco de desenvolvimento de atopia, e existe um consenso de que não deve ser utilizada como teste único na predição de atopia. (KJELLMAN, 1998)

1.2.7. A história familiar como preditiva para o desenvolvimento de atopia

Vários trabalhos prospectivos mostraram uma alta incidência de doença atópica em crianças, quando havia uma história familiar positiva para atopia.

KJELLMAN & JOHANSSON (1976) estudaram 68 lactentes até os 18 meses de idade, com antecedente familiar positivo para atopia, verificando que a incidência de manifestações atópicas foi mais alta (23.7%) naqueles com história familiar positiva dupla (pai e mãe), em comparação com aqueles que apresentavam somente história materna positiva (10%).

A presença ou ausência de irmãos também é importante na história familiar. Quando um ou mais irmãos apresentam atopia, o risco de desenvolvimento de atopia no lactente é 33%, quando comparado a 20% se um dos pais é atópico. (KJELLMAN, 1977). No trabalho de TARIQ *et al* (1998), a presença de atopia em irmãos foi melhor preditor de atopia, em relação a atopia materna ou paterna, para lactentes acompanhados até os 4 anos de idade.

CRONER *et al.* (1982) encontraram 10,5% de manifestações atópicas nos lactentes com história familiar positiva para atopia e 5,3% quando o antecedente familiar foi negativo.

MAGNUSSON (1988) acompanhou 190 crianças através de dosagem de IgE de cordão, avaliação clínica para atopia até aos 18 meses, tendo observado alta incidência de história familiar positiva (72,2%) no grupo com manifestações clínicas evidentes, sendo a principal eczema. Neste estudo, grande número de lactentes com história familiar positiva biparental (33.3%) e somente materna (40,5%), também apresentaram IgE de cordão elevada.

No trabalho de KJELLMAN & CRONER (1984), a incidência de doença atópica aumentou de 30,5% quando a história familiar era negativa, para 50,2% quando era positiva. Posteriormente, em trabalho prospectivo de uma coorte de lactentes acompanhados até aos 11 anos, os autores encontraram 38,4% de crianças com atopia quando a história familiar era positiva, com sensibilidade de 45% e especificidade de 74%. (KJELLMAN & CRONER, 1990).

RUIZ *et al.*, em 1992 avaliaram o risco de lactentes (n=39) apresentarem manifestações de atopia no primeiro ano de vida, quando tinham antecedente familiar de atopia, materno ou paterno. Verificaram um risco maior de dermatite atópica (47,4%) quando a mãe era atópica, em relação ao pai. Para outras manifestações clínicas não houve diferença. No trabalho de ARSHAD *et al* (1993), atopia paterna não foi fator de risco para nenhuma manifestação atópica do lactente.

BERGMANN *et al* (1995) avaliaram a história familiar e níveis de IgE de cordão de 6401 lactentes, e encontraram associação significativa quando somente a história materna foi positiva para atopia. Em outro estudo posterior BERGMANN *et al* (1997), encontraram associação entre sensibilização do lactente para alérgenos alimentares e inalantes aos 12 e 24 meses, com história de atopia somente materna e níveis de IgE de cordão. Nos trabalhos de LILJA *et al* (1995) e JOHNSON, OWNBY, PETERSON (1996), a hereditariedade paterna também não teve influência nos níveis de IgE de cordão. Isto poderia ser explicado pelo efeito direto do ambiente intra-uterino materno ou pelo genoma do lactente. (LESQUEF, P, 1997)

Contrariamente, outros autores não encontraram associação entre níveis de IgE de cordão e história familiar positiva para atopia (ATICI *et al*, 1995, CRONER *et al*, 1982, BUONOCORE *et al*, 1992)

De acordo com KJELLMAN (1998), o papel da história familiar é de relevância na prevenção primária de atopia e quando cuidadosamente averiguada é ainda um bom método para predizer o risco de desenvolvimento de manifestações atópicas.

1.2.8. História familiar e IgE de cordão como preditivos no desenvolvimento de atopia

Comparando-se a capacidade preditiva da IgE de cordão e da história familiar no aparecimento de atopia, vários autores encontraram maior capacidade preditiva para a IgE em sangue de cordão e outros sugerem que a combinação dos dois parâmetros deve ser considerada na avaliação.

CRONER *et al.*, (1982) encontraram alta porcentagem (73%) de lactentes com antecedente familiar positivo e IgE de cordão elevado com manifestações atópicas até aos 18 meses, comparando-se com 3% dos casos com antecedente familiar negativo e IgE de cordão baixo.

Contrariamente, no trabalho de EIRIKSSON *et al.* (1994), crianças com história familiar positiva para atopia em parentes de primeiro grau e altos níveis de IgE de cordão, não apresentaram maior incidência de atopia em relação àquelas com níveis baixos de IgE de cordão.

No trabalho de KJELLMAN & CRONER (1984), a história familiar de atopia discriminou as crianças que apresentaram sintomas atópicos, mas foi observado alta incidência de falsos positivos. O nível da IgE de cordão foi melhor preditor de atopia, concordante também com outros trabalhos.(CHANDRA *et al.*,1985; MAGNUSSON, 1988; LIPTAY *et al.*, 1992)

HIDE *et al.*(1991) encontraram em 1111 crianças acompanhadas prospectivamente até aos 12 meses, 28,5% com atopia quando houve uma história familiar positiva e níveis de IgE de cordão baixos, e somente 10% apresentaram atopia quando a IgE de cordão foi elevada e a história familiar negativa.

RIVAS *et al.* (1994) seguiram prospectivamente 146 crianças durante o primeiro ano de vida, verificando em 18 crianças (12,3%) manifestações clínicas de alergia, dos quais 11 (61,1%) tinham história familiar positiva. Houve também correlação clínica significativa com altos níveis da IgE de cordão (média de $1,2 \pm 1,2$ UI/ml vs $0,7 \pm 0,6$ UI/ml para as crianças assintomáticas). Porém como método de *screening* a IgE apresentou boa especificidade

(90,6%) e baixa sensibilidade (27,8%). Por outro lado, a história familiar de atopia mostrou especificidade de 83,6% e melhor sensibilidade (61,1%). Os autores concluíram que a combinação de ambos (história familiar e níveis de IgE em cordão umbilical) podem identificar os lactentes e crianças de risco para o aparecimento de atopia.

Posteriormente, ODELRAM *et al* (1995) encontraram além destes mesmos preditores de atopia (história familiar e níveis de IgE de cordão), a combinação da textura da pele do recém-nascido.

BERGMANN *et al* (1997), verificaram a sensibilidade da história familiar (quando positiva para um dos pais), associada a níveis elevados de IgE de cordão ($\geq 0,35$ KU/l) para sensibilização do lactente contra alérgenos alimentares e inalantes aos 24 meses. Encontraram valores baixos de sensibilidade (38%), e maior especificidade (88%).

Até o presente momento, os trabalhos mostram que existe baixa sensibilidade da história familiar, IgE de cordão, ou ambos, bem como de outros exames utilizados na predição de atopia em lactentes (KJELLMAN, 1998).

1.3. JUSTIFICATIVA DO TRABALHO

Devido ao aumento da prevalência e morbidade da atopia nos últimos 20 anos, estratégias de atuação tem sido realizadas, envolvendo a modulação dos fatores responsáveis pelo aparecimento da atopia: genéticos, imunológicos e ambientais. Como mudanças ambientais tem sido constatadas, influenciando o aumento da prevalência e o aparecimento precoce de manifestações clínicas, ênfase tem sido aplicada a prevenção da doença atópica, especialmente na infância precoce, período em que o lactente geneticamente programado é facilmente sensibilizado.

Apesar da maioria dos trabalhos recentes concordarem com a observação de que a IgE sérica em cordão umbilical tem um baixo valor preditivo no aparecimento de atopia, este aspecto não foi estudado em nosso meio.

Assim, a metodologia utilizada neste trabalho visa o reconhecimento de lactentes de risco para atopia, através de dosagens da IgE em sangue de cordão e ao longo do primeiro ano de vida, verificando-se a capacidade preditiva deste exame para atopia, em uma população específica do nosso país. Além disso, a análise de fatores genéticos, alimentares e ambientais, que podem influenciar esta resposta imunológica, permitem a possibilidade de implantar medidas preventivas capazes de evitar ou retardar o aparecimento de manifestações atópicas. Estes fatos nos motivaram a realização deste estudo.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar os níveis séricos da IgE e seu valor preditivo no aparecimento de manifestações atópicas durante o primeiro ano de vida.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Analisar a influência dos fatores, abaixo relacionados, nos níveis séricos da IgE de lactentes com e sem manifestações de atopia (A e NA), no primeiro ano de vida:

- Antecedente familiar de atopia

- Sexo do lactente

- Raça do lactente

- Tempo de aleitamento materno

- Mês do nascimento

- Renda familiar

-Fatores ambientais (*Intra-domiciliares*: Tabagismo, uso de inseticida, presença de animais, umidade e plantas), (*extra-domiciliares*: permanência em creche)

- Determinar os níveis séricos da IgE específica para alérgenos inalantes e alimentares aos 6 e 12 meses de idade, verificar se houve aumento destes níveis e correlação com a IgE total neste período.
- Comparar os níveis séricos da IgE específica, para alérgenos inalantes e alimentares, entre os grupos de lactentes A e NA, aos 6 e 12 meses de idade.
- Determinar os níveis séricos da IgE em lactentes saudáveis no primeiro ano de vida.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. DELINEAMENTO (TIPO E LOCAL DO ESTUDO)

Para o cumprimento dos objetivos propostos realizou-se um estudo de coorte, longitudinal, prospectivo, clínico e laboratorial, de lactentes, durante seu primeiro ano de vida.

O fator em estudo selecionado foi a dosagem sérica da IgE em vários períodos do seguimento clínico. Posteriormente, correlacionou-se os níveis desta imunoglobulina com a presença de manifestações atópicas nos lactentes, sem existir influência de medidas profiláticas ambientais ou medicamentosas.

Iniciou-se o presente trabalho, com a coleta aleatória de sangue de cordão umbilical de recém-nascidos (RNs) da Maternidade do Centro de Assistência Integral a Saúde da Mulher (CAISM) da Universidade Estadual de Campinas (UNICAMP).

O acompanhamento clínico e laboratorial dos lactentes foi realizado no Ambulatório de Pediatria do Hospital das Clínicas da UNICAMP.

3.2. CRITÉRIOS DE ELEGIBILIDADE

Crítérios de inclusão: Lactentes eutróficos, a termo, nascidos no CAISM no período de 17/04/96 a 13/05/97 e acompanhados clinicamente para coleta de dados clínicos e laboratoriais até junho de 1998.

Crítérios de exclusão

Maternos: Doenças sistêmicas agudas e ou crônicas graves: diabetes, neoplasias, imunodeficiências.

RN: Peso abaixo de 2500 gramas, idade gestacional menor que 37 semanas, necessidade de oxigenioterapia após a realização do Índice de Apgar. Doença cardíaca, pulmonar ou sistêmica grave.

Laboratoriais:

- Dosagem da IgA elevada em sangue de cordão: foram excluídas da análise dos níveis da IgE de cordão, as amostras que apresentaram níveis de IgA acima de 32,3 µg/ml (média mais 3 DP). Este critério foi utilizado em outros estudos, pois níveis elevados da IgA em sangue de cordão umbilical podem indicar contaminação com sangue materno no momento da coleta (KIMPEN *et al*, 1987, BERGMANN *et al*, 1995; BERGMANN *et al*, 1997).

- Protoparasitológico positivo : foram excluídas as amostras aos 6 e/ou 12 meses, dos lactentes que apresentaram protoparasitológico positivo para *Áscaris lumbricóides*, *Strongiloides Stercoralis*, *Ancylostoma duodenalis*, *Schistosoma mansoni*.

3.3. AMOSTRAGEM: SELEÇÃO E CÁLCULO DO TAMANHO DA AMOSTRA

O tamanho da amostra foi fundamentado em cálculo estatístico para um estudo descritivo de variável dicotômica (BROWNER *et al*, 1988), realizado pela Comissão de Pesquisa/Estatística da Faculdade de Ciências Médicas. Neste cálculo, foi utilizada a incidência de atopia em crianças de 8%, com base em referências literárias citadas anteriormente, com erro amostral de 5% e $\alpha = 5\%$, resultando em $n = 114$. Fórmula utilizada:

$$n = \frac{\left(Z \times \frac{\alpha}{2} \right)^2 \times p \times q}{d^2}$$

Z= abscissa da curva normal padrão fixado um nível de confiança (z= 1,96 para nível de confiança de 95%)

p= proporção de indivíduos que tem atopia (= 8%)

d= erro amostral (5%)

No período de 17/04/96 a 13/05/97, foram coletadas aleatoriamente 284 amostras de sangue de cordão umbilical, dos RNs dos partos ocorridos entre 00:00hr e 16:00hrs, horário estabelecido para a entrada e processamento adequado do material (excluiu-se sábados, domingos e feriados). No total, 282 amostras foram encaminhadas à seção de Imunologia da divisão de Patologia Clínica (DPC) do Hospital das Clínicas para as dosagens da IgE e IgA. Foram retiradas 21 amostras, em decorrência dos critérios de exclusão materno ou do RN.

Durante a permanência no CAISM, após o parto, as mães dos respectivos RNs foram informadas sobre o projeto pela autora do trabalho, através de impresso com resumo informativo e Termo de Consentimento Esclarecido Pós informação (ANEXO 1 E 2). As mães tiveram a oportunidade de aderir ou não, ao seguimento clínico laboratorial de seus filhos. Após as informações, 162 concordaram e 49 mães recusaram-se a participar do projeto. A maioria referiu ter residência em outra cidade ou outros motivos. As mães que receberam alta hospitalar antes da entrevista (n=50), foram convidadas pelo Setor de Serviço Social do HC-FCM, através de carta ou telefone, para participarem do projeto.

No total, entre as 130 mães que compareceram à primeira consulta, 18 (14%) abandonaram e 112 mães aderiram ao seguimento. A amostra final de lactentes foi de 115 (3 pares de gêmeos bivitelinos).

3.4. IMPLEMENTAÇÃO DO ESTUDO

As consultas foram marcadas trimestralmente (aos 3, 6, 9, 12 meses). Foi realizado exame físico do lactente e anamnese com os pais e/ou acompanhantes, sendo registrado os sinais/sintomas relacionados às manifestações atópicas e/ou alérgicas. No setor de coleta da Divisão de Patologia Clínica do HC – FCM – UNICAMP foram coletadas quatro amostras de sangue dos lactentes aos 3, 6, 9, e 12 meses e uma amostra de sangue materno. Foram também realizados os teste cutâneos de hipersensibilidade imediata nas mães, e aos 6 e 12 meses nos lactentes.

- **Exames laboratoriais do lactente**

- IgE sérico: realizado aos 3, 6, 9, e 12 meses.
- IgE específica aos 6 e 12 meses para alérgenos inalantes (poeira domiciliar, *Dermathophagoide Pteronyssinus*, *Dermathophagoide Farinae*) e alérgenos alimentares (clara de ovo, leite de vaca).
- Teste de hipersensibilidade imediata para os alérgenos *Dermathophagoide Pteronyssinus*, *Dermathophagoide Farinae* e poeira domiciliar. Realizado aos 6 e 12 meses para avaliar a sensibilização alérgica ao longo do tempo.
- Hemograma aos 6 e 12 meses. Realizado para avaliar presença de eosinofilia.
- Protoparasitológico (uma amostra aos 6 e 12 meses)

- **- Exames laboratoriais maternos**

- IgE total
- IgE específica para *Dermathophagoide Pteronyssinus* e *Dermathophagoide Farinae*
- Teste de hipersensibilidade imediata para os alérgenos: *Dermathophagoide Pteronyssinus*, *Dermathophagoide Farinae*, poeira domiciliar, pêlo de cão e gato, fungos I e fungos II.
- Hemograma. Realizado para avaliar presença de eosinofilia.
- Protoparasitológico

Os atendimentos dos lactentes (mínimo de 4 consultas por lactente, até os 12 meses de vida), bem como a realização dos testes de hipersensibilidade imediata, foram realizados pelos responsáveis (autora do projeto e orientador). Foi criado um ambulatório para o atendimento clínico das consultas marcadas e das intercorrências clínicas de urgência, as quais foram realizadas, sem necessidade de agendamento. Durante o seguimento, foram preenchidos os protocolos de avaliação clínico laboratorial do lactente e respectiva mãe:

- **Protocolo 1 – Avaliação materna e familiar do lactente (ANEXO 3)**

Este protocolo foi utilizado para registrar informações e exames realizados da mãe do lactente, e antecedente familiar de atopia. Foi questionada a história familiar para atopia e os lactentes foram posteriormente distribuídos em 4 grupos para esta variável:

- Grupo I: RN de mães atópicas sem outros familiares atópicos
- Grupo II: RN de mães atópicas com outros familiares atópicos.
- Grupo III: RN de mães não atópicas familiares atópicos.
- Grupo IV: RN de mães não atópicas e familiares não atópicos

- **Protocolo 2 – Dados clínicos e laboratoriais do lactente (ANEXO 4.)**

Este protocolo foi utilizado para descrever a anamnese, exames físico e laboratorial dos lactentes. A informação do tipo de aleitamento recebido pelo lactente foi questionada e documentada. Os fatores ambientais, intra e extra domiciliares, aos quais os lactentes ficaram expostos, foram também averiguados.

3.5. DEFINIÇÃO DAS VARIÁVEIS

3.5.1. Informações obtidas durante a anamnese e seguimento dos pacientes

SEXO: Registrado como masculino e feminino.

RAÇA: Foram consideradas os lactentes das raças negróide e caucasóide, baseado na cor da pele e nos dados fornecidos pelos familiares.

RENDA FAMILIAR: obteve-se a renda familiar total em SM.

TABAGISMO: relato do hábito de fumar, realizado pelos pais. Registrado como presente e ausente.

ATOPIA MATERNA: foram consideradas atópicas as mães com antecedente pessoal positivo para asma, rinoconjuntivite alérgica, urticária, dermatite atópica e um dos exames presentes: nível sérico da IgE elevado (maior que 180 UI/ml) ou teste de hipersensibilidade cutânea imediato positivo. Nos casos com a IgE sérica elevada foi realizado protoparasitológico.

ATOPIA EM OUTROS FAMILIARES: os familiares do lactente (pai, irmãos, avós maternos e paternos), foram considerados atópicos quando apresentavam antecedente pessoal positivo para asma, rinoconjuntivite alérgica, dermatite atópica, urticária recorrente.

MANIFESTAÇÕES DE ATOPIA NOS LACTENTES

- Alergia alimentar: lactentes com história de reação do tipo imediato (urticária e/ou vômitos, diarreia, e/ou chiado) a um alimento específico em duas ou mais ocasiões, que ocorreram no período de uma ou duas horas após a ingesta, caracterizando mecanismo imunológico mediado por IgE. (KNIKER, 1987) Para alergia ao leite de vaca foram utilizados os seguintes critérios:

- Prova de enfrentamento em 3 ocasiões diferentes com sintomas idênticos.
- Início dos sintomas precoces, minutos ou até uma hora após a ingestão de pequenas ou moderadas quantidades de leite da vaca.

- Presença da IgE específica positiva contra proteínas do leite de vaca.

- sibilância recorrente. Lactentes que apresentaram dois ou mais episódios de sibilos, referidos ou constatados na consulta, necessitando uso de broncodilatador inalatório de curta duração (β_2 adrenérgico), com melhora clínica evidente. Este critério foi também utilizado por outros autores (BERGMANN *et al*, 1997). Não foram incluídos os casos com diagnóstico de bronquiolite.

- dermatite atópica. Definida segundo os critérios de HANIFIN & RAJKA (HANIFIN & RAJKA, 1980)

MANIFESTAÇÕES DE ALERGIA NOS LACTENTES

Lactentes que apresentaram outros sinais e/ou sintomas mediados imunologicamente, mas não exclusivamente por hipersensibilidade imediata. Foram incluídos os pacientes que apresentaram estrófulo, intertrigo, episódios isolados de urticária e sibilos.

ALIMENTAÇÃO DO LACTENTE

Foi documentado o tipo de aleitamento (materno, artificial ou misto) e o tempo de aleitamento recebido pelo lactente. Em relação ao leite materno foi utilizada a classificação: aleitamento materno exclusivo até 6 meses, por período maior ou menor que 6 meses e ausência de amamentação (aleitamento artificial desde o nascimento).

FATORES AMBIENTAIS

Os fatores ambientais intra e extra domiciliares foram registrados conforme protocolo 2.2 em ANEXO 4.

3.5.2. Exames laboratoriais

- NÍVEL SÉRICO DA IgE TOTAL: foi descrito quantitativamente em UI/ml (Unidades Internacionais por mililitro).

- NÍVEL SÉRICO DA IgE ESPECÍFICA: os níveis foram quantificados e expressos em SU/ml (Unidade padrão por mililitro). Os resultados foram classificados em 0 a 5 classes de alergia. Foram considerados positivos na análise os valores a partir da classe 0/1.

- TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA: registrado como positivo quando o diâmetro da pápula (média das medidas do maior e menor diâmetro de cada pápula) para um ou mais alérgenos testados foi maior ou igual a 3 mm. Este critério é referido pela Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica (DREBORG *et al*, 1989) e foi utilizado por outros autores (BORRES *et al*, 1995; SAMPSON & BEDORAH, 1997)

- EOSINOFILIA: para os lactentes foi considerado eosinofilia aos 6 e 12 meses quando o número absoluto de eosinófilos no hemograma foi maior que 700 células/mm³. (KARTASAMITA *et al*, 1994; BORRES *et al*, 1995).

- PROTOPARASITOLÓGICO: descrito como positivo ou negativo em relação aos parasitas pesquisados.

3.6. DESCRIÇÃO DAS TÉCNICAS

COLETA DE SANGUE DE CORDÃO

Após a dequitação da placenta, procedeu-se a limpeza do cordão umbilical com gaze embebida em álcool 70%, realizando-se punção venosa e coletando-se 10 ml de sangue, o qual foi colocado em tubo seco e encaminhado à DPC do HC, seção de Imunologia, para as dosagens da IgE e IgA. No laboratório, foram mantidos em temperatura ambiente para retração do coágulo. A seguir, foram centrifugados a 2500 rpm durante 10 minutos e armazenados a -80°C até o momento do uso.

OBTENÇÃO DOS SOROS DOS LACTENTES E MÃES

Foram coletados 8 ml de sangue venoso periférico por sistema à vácuo (Becton Dickinson, Rutherford, New Jersey), após jejum de 2 horas para os lactentes e de 8 horas para as mães.

DOSAGEM DA IgE

A dosagem da IgE nas amostras de soro foi realizada por ensaio imunoenzimático automatizado, que utiliza micropartículas recobertas com anticorpo monoclonal anti-IgE (MEIA – Microparticles Enzyme Immunoassay), com o sistema Imx (ABBOTT Laboratories, Chicago, E.U.A.). São necessários 150 µL de soro, 6 calibradores e 3 controles positivos (com valores alto, médio e baixo) para a realização do experimento.

antígeno-anticorpo entre as imunoglobulinas E no soro, e anticorpo anti-IgE aderido às micropartículas. À seguir haverá a ligação das micropartículas a uma matriz sólida, e após as lavagens, um conjugado anticorpo anti IgE complexado à enzima *Alkaline Phosphatase Conjugate* é liberado na matriz, ligando-se ao complexo antígeno-anticorpo. O substrato (*4-methylumbelliferyl phosphate*) é adicionado com a formação de um produto fluorescente, que é detectado pela leitora óptica do aparelho. A sensibilidade do método é 0,048 UI/ml.

DOSAGEM DA IgE ESPECÍFICA

Foi realizado imunoensaio quimioluminescente (CLIA – Immunochemiluminometric assay), utilizando-se o sistema *Magic Lite System* (CHIRON DIAGNOSTICS CORP, Medfield, MA). Neste ensaio, o alérgeno de interesse fica fixado a partículas paramagnéticas (fase sólida), e se ligará ao anticorpo IgE específico do soro do paciente. À seguir, a adição de um anticorpo monoclonal anti-IgE marcado com éster de acridina resultará em uma reação química com emissão de luz.

A calibração do aparelho com padrões de concentrações crescentes da IgE é realizada para cada lote de reagentes. Para validação da curva padrão, em cada ensaio são testados dois calibradores: o calibrador alto contendo altas concentrações padronizadas de anticorpo IgE de soro humano, específico para um alérgeno (*Timothy grass*), e o calibrador baixo contendo soro humano com concentrações mínimas da IgE específica. Inicialmente são colocados em tubos de ensaio 125µl de alérgenos de fase sólida (alérgeno a ser estudado ligado a partículas paramagnéticas) e 125µl de fase sólida de referência para os calibradores. O soro do paciente (12,5µL) e calibradores são adicionados e incubados por 30 minutos em temperatura ambiente (15 a 30⁰ C). Após os processos de lavagens e separação, é adicionado 50µl de anticorpo monoclonal anti-IgE marcado com éster de acridina. Em seguida é realizada nova incubação em temperatura ambiente (15 a 30⁰ C), a qual foi realizada por 24 horas, para aumentar a sensibilidade da técnica (protocolo de alta sensibilidade).

Depois de novas lavagens, separação e decantação, os tubos são colocados no aparelho para a reação de quimioluminescência e leitura dos valores pelo sistema óptico, em RLU (unidade relativa de luz). As concentrações relativas são expressas em SU/ml (*units standar*) e classificadas em: classe zero (valores abaixo de 0,5 SU/ml), classe 0/1 (0,5-1,43 SU/ml), classe 1 (1,43-4,0 SU/ml), classe 2 (4,0 - 20 SU/ml), classe 3 (20-100 SU/ml), classe 4 (100-300 SU/ml), classe 5 (acima de 300 SU/ml). Os alérgenos utilizados no ensaio foram: poeira domiciliar, *Dermatophagoide Pteronyssinus* e *Farinae*, clara de ovo e leite de vaca

TESTES CUTANEOS DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

Os testes foram executados pela manhã entre 8 e 12 horas, sendo certificado previamente que os pacientes não estavam em uso de anti-histamínicos ou outras medicações. O método utilizado foi o teste de puntura (*skin prick test*) pela técnica de Pepys, modificada por OSTERBALLE & WEEKE (1979). Os antígenos utilizados, padronizados em P.N.U., foram: poeira domiciliar (5000 PNU); *D. Pteronyssinus* (1500 PNU); *D. Farinae* (1500 PNU); pelo de cão (5000 PNU); pelo de gato (5000 PNU); fungos I – *Alternaria tenuis*, *Botrytis cinerea*, *Cladosporium herbarum*, *Curvularia* sp, *Fusarium* sp, *Helminthosporium* (5000 PNU); fungos II – *Aspergillus* sp, *Mucor* sp, *Penicillium* sp, *Pullularia pullulans*, *Rhizopus nigricans*, *Serpula lacrymans* (5000 PNU). O controle positivo foi a histamina (10mg/ml) e solução salina com glicerina a 50%, como controle negativo.

Uma gota do extrato de cada alérgeno foi colocada sobre a pele do antebraço, observando uma distância de 2 cm entre as gotas. A camada mais superficial da pele foi então perfurada através da gota com uma lanceta estéril, de plástico, mantida perpendicularmente à pele. Após 2 minutos, foram retiradas as gotas da pele com algodão, individualmente para cada extrato. A leitura foi realizada após 20 minutos, medindo-se o diâmetro da pápula, em milímetros, com régua plástica.

3.7. CONTROLE DE QUALIDADE:

Os exames laboratoriais foram realizados com a supervisão direta da Profa. Dra. Silvia de Barros Mazon e acompanhados pela autora do projeto. Todos os resultados de exames duvidosos foram confirmados, e quando necessário, foi realizada repetição em duplicata. O hemograma e protoparasitológico foram realizados na rotina da Divisão de Patologia Clínica.

3.8. ASPECTOS ÉTICOS

O presente trabalho obedeceu as normas da convenção de Helsinque e as normas da resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde, relacionadas a pesquisa em seres humanos. Também foi aprovado por duas Comissões de Ética Médica (CAISM e HC da UNICAMP) (ANEXO 5).

Os pacientes só foram incluídos no estudo após ciência e assinatura do Termo de Consentimento Esclarecido Pós informação.

3.9. ANÁLISE DOS DADOS E METODOLOGIA ESTATÍSTICA.

Utilizou-se um sistema de banco de dados relacional e o programa CLIPPER para a inserção das informações obtidas. Os cálculos estatísticos foram realizados com o sistema SAS (*“Statistical Analysis System”*, versão 6.12) – (LITTELL, FREUD, SPECTOR, 1991). Em todos os testes estatísticos, o nível de significância adotado foi de 5%. A metodologia utilizada foi:

- Análise descritiva: Foi realizada análise descritiva dos níveis da IgE em cada período para os grupos de lactentes. Para as dosagens da IgE de cordão, esta análise foi também segmentada por: sexo, raça, tabagismo materno na gestação e renda familiar. Utilizou-se as médias geométricas para apresentação dos resultados, devido a distribuição assimétrica dos valores. Como os níveis séricos da IgE não apresentavam distribuição Gausseana foi aplicada a transformação logarítmica dos valores para obter normalidade. A apresentação dos dados foi realizada em gráficos do tipo “*box-plot*”.

- Teste *t de student* e Teste de wilcoxon : utilizados para comparação de variável entre grupos (níveis séricos da IgE entre lactentes atópicos e não atópicos em relação ao sexo, raça, tabagismo, renda familiar, aleitamento materno, fatores ambientais), de acordo com a distribuição obtida da variável.

- Teste de McNemar: para comparar proporções de mudanças de uma mesma variável (níveis da IgE específica aos 6 *versus* aos 12 meses)

- Análise de variância com medidas repetidas (ANOVA): utilizada para o estudo da IgE entre os períodos e o aparecimento de manifestações atópicas, e também para verificar a influência da história familiar sobre os níveis da IgE de cordão em lactentes A e NA.

- Curva ROC (*receiver operator characteristic*): para o cálculo da sensibilidade, especificidade e acurácia da IgE em relação ao aparecimento de manifestações atópicas foi construída a curva ROC (Receiver Operator Characteristic), que representa a sensibilidade em função da fração de falsos positivos. (FLETCHER, FLETCHER, WAGNER, 1988). Estabeleceu-se um valor de corte para a IgE de cordão, aos 3, 9 e 12 meses, através das curvas obtidas.

- Teste exato de Fisher e teste χ^2 : para verificar associação entre história familiar de atopia e níveis da IgE, através dos valores de corte obtidos, e de acordo com a classificação dos lactentes nos grupos (grupo I – Mães atópicas sem outros familiares atópicos; grupo II – Mães atópicas com outros familiares atópicos; grupo III – Mães não atópicas com outros familiares atópicos e grupo IV – Mães não atópicas sem outros familiares atópicos).

- Teste de Kruskal-Wallis: foi utilizado na análise dos níveis da IgE ao nascimento, entre as estações do ano, para verificar se havia variação sazonal.

- Coefficiente de Pearson: foi utilizado para verificar a correlação linear entre pares de variáveis (IgE total e IgE específica).

- Coeficiente de concordância Kappa :foi utilizado para avaliar a concordância entre os exames (IgE específica e teste cutâneo).

- Análise de regressão não linear para medidas repetidas: realizada para estabelecer um “padrão de normalidade” para as dosagens da IgE sérica até o primeiro ano de vida. Por se tratarem de curvas de comportamento similares às de crescimento, foram ajustados modelos de regressão polinomial em cada sujeito, sendo a variável resposta, o Log (IgE sérico) e a dependente, o período medido (meses). O modelo final que descreve o conjunto é composto pelos parâmetros estimados através das médias dos parâmetros individuais.

4.RESULTADOS

- **Características das mães e antecedente familiar de atopia**

Aderiram ao seguimento de seus lactentes, 112 mães nas quais foram identificadas as características de idade, procedência, profissão, renda familiar e escolaridade.

Foram procedentes de Campinas 63 (56,2%) e de outras cidades 49 (43,8%). A média de idade foi 27 anos (DP: 27±8), com distribuição em relação a raça de 65 da raça caucasóide (58%); 46 da raça negróide (41%) e 1 da raça mongolóide (1%).

O nível primário foi predominante na escolaridade materna, sendo que 44 (39,3%) cursaram até a 4ª série, 43 (38,2%) de 5ª a 8ª séries e 23 (20,5%) possuíam nível secundário. Somente duas mães apresentavam nível escolar superior. A maioria, 79 (70,5%) referiu como profissão atividade única dentro do lar e 33 (29,5%) relataram outras profissões.

Em relação ao antecedente materno e familiar de atopia, foram considerados quatro grupos, relatados a seguir. As descrições das informações obtidas, história clínica e exames utilizados como critério para atopia materna, estão em ANEXO 6.

- *GRUPO I – Mães atópicas sem outros familiares atópicos:*

9 mães (8,0%) 9 lactentes

- *GRUPO II – Mães atópicas com outros familiares atópicos*

18 mães (16,0%) 19 lactentes (1 gemelar)

- *Grupo III – Mães não atópicas com outros familiares atópicos*

33 mães (29,5%)

34 lactentes (1 gemelar)

- *Grupo IV - Mães não atópicas sem outros familiares atópicos*

52 mães (46,4%)

53 lactentes (1 gemelar)

As mães dos grupos I e II (mães atópicas- n=27) apresentaram antecedente pessoal positivo para asma (9), rinite alérgica (18), dermatite atópica (1), urticária (2). Somente duas (7,4%) destes grupos, possuíam teste cutâneo de hipersensibilidade imediata negativo, porém com níveis da IgE elevada.

Em relação ao tabagismo na gestação, 25 mães (22,3%) eram fumantes e 87 (77,7%) não fumantes; 4 pararam de fumar e 7 voltaram com o hábito de fumar após o término da gestação. O número de cigarros/dia variou de 2 a 25.

- **EXAMES LABORATORIAIS MATERNO:**

Foram realizados 108 hemogramas e dosagens séricas da IgE total, 104 dosagens da IgE específica para *Dermatophagoides. Pteronyssinus* (D1), *Dermatophagoides Farinae* (D2). As TABELAS 1 e 2 a seguir, mostram os valores descritivos da IgE total e específica. Pode ser observado que os valores médios dos níveis séricos da IgE total e específica das mães atópicas, foram mais elevados em relação ao grupo de mães não atópicas.

Tabela 1 - Valores médios, máximo, mínimo e desvio padrão da IgE total e específica das mães atópicas (n=27)

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Máximo
Rast D1	25	28,96	49,77	0	185,13
Rast D2	25	29,87	52,87	0	172,84
IgE	26	937,00	1140,60	28	4000

Rast D1: IgE específica para *Dermatophagoides Pteronyssinus* expresso em SU/ml

Rast D2: IgE específica para *Dermatophagoides Farinae* expresso em SU/ml

IgE : IgE total expressa em UI/ml N= número de exames realizados

Tabela 2 - Valores médios, máximo, mínimo e desvio padrão da IgE total e específica das mães não atópicas (n=85)

Variável	N	Média	D.P.	Mínimo	Máximo
Rast D1	79	0,60	2,28	0	16,26
Rast D2	79	1,00	2,97	0	16,75
IgE	82	331,08	685,59	3,0	3425,0

Rast D1: IgE específica para *Dermatophagoides. Pteronyssinus* expresso em SU/ml

Rast D2: IgE específica para *Dermatophagoides Farinae* expresso em SU/ml

IgE : IgE total expressa em UI/ml N= número de exames realizados

O cálculo do coeficiente de correlação linear de Pearson não mostrou correlação entre níveis da IgE total e IgE específica, no grupo de mães atópicas e não atópicas, para os alérgenos testados.

No grupo de mães atópicas, foram realizados IgE específica em 25: 5 (20%) apresentaram exame negativo, 1(4%) positivo para ácaro D1, 2 (8%) positivo para ácaro D2 e 17 (68%) apresentaram IgE específica positiva para ácaros D1 e D2. Entre as mães com

exames positivo para os dois ácaros, 64,7% (11/17) apresentaram também teste de hipersensibilidade imediata positivo para os mesmos alérgenos, 17,6% (3/17) positivo somente para D. Farinae, 11,8% (2/17) negativo e 6% (1/17) não realizado. (TABELA 3)

Tabela 3 - Descrição do número e % de resultados positivos e negativos da IgE específica e teste cutâneo para alérgenos inalantes (ácaros D1, D2) no grupo de mães atópicas.

IgE Específica	Teste de hipersensibilidade imediata				Total
	D1	D1 e D2	D2	Negativo	
D1	0	0	1	0	1 (4,76%)
D1 e D2	0	11	3	2	16 (76,1%)
D2	1	1	0	0	2 (9,52%)
Negativo	0	2	0	0	2 (9,52%)
Total	1 (4,76%)	14 (66,6%)	4 (19%)	2 (9,52%)	21 (100 %)

Entre as mães do grupo não atópico, 92,7% (51/55) apresentaram IgE específica negativa e teste cutâneo também negativo, 3,64% (2/55) teste positivo para ácaro D2 e 3,64% (2/55) teste positivo para ácaros D1 e D2. (TABELA 4)

Tabela 4 - Descrição do número e % de resultados positivos e negativos da IgE específica e teste cutâneo para alérgenos inalantes (ácaros D1, D2) no grupo de mães não atópicas.

IgE Específica	Teste de hipersensibilidade imediata				Total
	D1	D1 e D2	D2	Negativo	
D1	0	0	0	4	4 (5,48%)
D1 e D2	1	1	0	5	7 (9,59%)
D2	0	1	0	6	7 (9,59%)
Negativo	0	2	2	51	55 (75,3%)
Total	1 (1,37%)	4 (5,48%)	2 (2,74%)	66 (90,41%)	73 (100 %)

Não houve concordância (Coef. de Kappa $\leq 0,40$) entre teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e IgE específica para alérgenos inalantes (ácaros D1 e/ou D2), realizados no grupo de mães atópicas e não atópicas. (ANEXO 7).

- **Características e manifestações clínicas dos lactentes**

Entre os 115 lactentes (incluindo três pares de gêmeos bivitelinos), 60 eram do sexo masculino (52%) e 55 do sexo feminino (48%), distribuídos quanto a raça em caucasóides (67 casos; 58%), negróides (47 casos; 41%) e mongolóide (1 caso; 1%).

Em relação as manifestações clínicas, 33 lactentes (29%) apresentaram manifestações atópicas, 12 lactentes (10%) apresentaram manifestações alérgicas e 70 lactentes (61%) não apresentaram manifestações atópicas e/ou alérgicas.(FIGURA. 4).

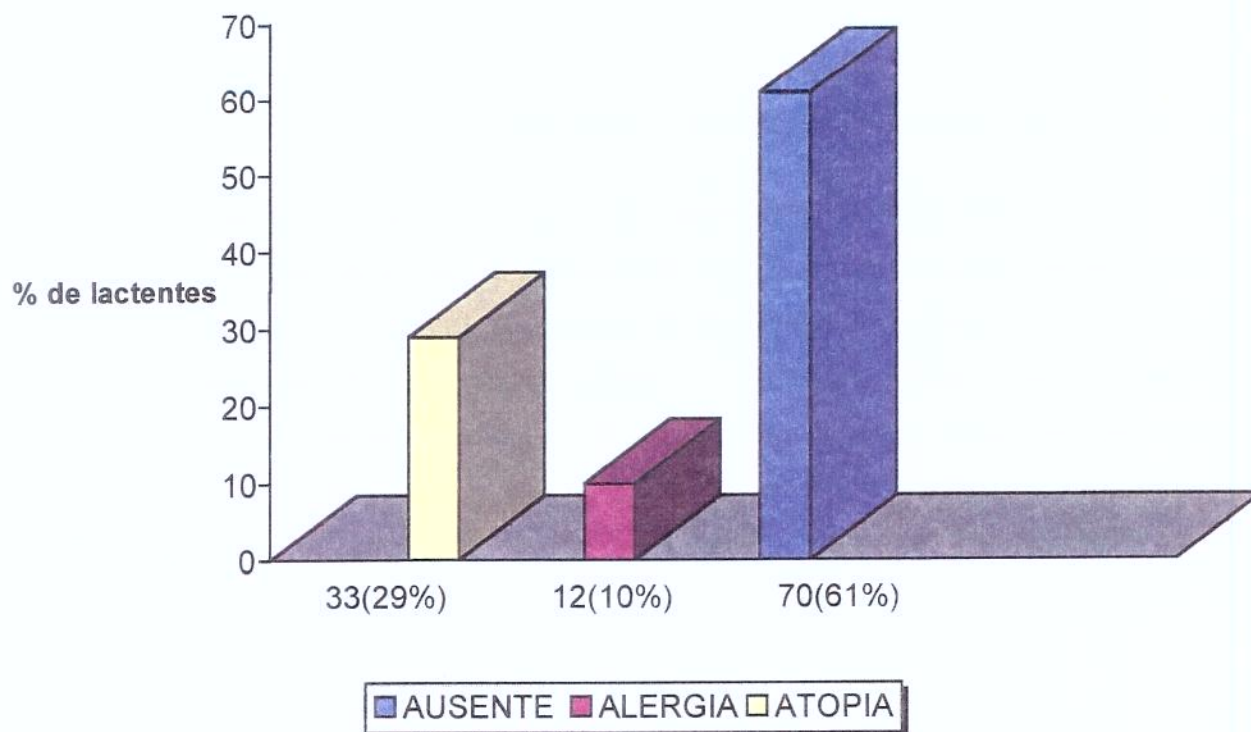


Figura 4 – Número e % de lactentes de acordo com as manifestações clínicas.

A sintomatologia dos grupos foi:

-GRUPO ATÓPICO (A) - Com manifestações de atopia: sibilância: 30 (91%) ;
alergia ao leite de vaca: 2 (6,0%); dermatite atópica: 1(3,0%). Os 2 lactentes com alergia ao
leite de vaca apresentaram respectivamente urticária perioral, de contato, angioedema de
pálpebras e vômitos acompanhando sibilância. Neste grupo com manifestações de atopia,
17 (51,5%) eram do sexo masculino e 16 (48,5%) do sexo feminino, 13 (39,4%) da raça
caucasóide, 19 (57,6%) da raça negróide e 1 (3,0%) da raça mongolóide.

- GRUPO ALÉRGICO - Com manifestações de alergia: urticária: 3 (25%);
estrófulo: 7 (58,3%); intertrigo: 2 (16,7%).

- GRUPO NÃO ATÓPICO E NÃO ALÉRGICO (NA) - sem manifestações de
atopia/alergia: 70 lactentes.

Durante o acompanhamento clínico, nenhum lactente apresentou doença ou
manifestação clínica que justificasse a exclusão do estudo.

• EXAMES LABORATORIAIS DOS LACTENTES

- **IgE total** - Realizou-se 513 dosagens da IgE sérica dos lactentes nos
diferentes períodos, sendo 112 exames em amostras de sangue de cordão umbilical (em 3
casos não foram coletados sangue de cordão umbilical), 103 exames aos 3 meses, 110 aos 6
meses, 96 aos 9 meses, e 104 aos 12 meses. Os resultados das dosagens da IgE dos
lactentes, em cada período estão em ANEXO 8, subdivididos de acordo com as
manifestações clínicas.

- **Teste cutâneo de hipersensibilidade imediata**

Aos 6 meses, 105 lactentes realizaram o teste de hipersensibilidade imediata, sendo positivo em 12 (11,4%) e teste negativo em 93 (88,6%). Entre os lactentes com teste positivo 4 eram do grupo A, 7 do grupo NA e 1 do grupo alérgico. Aos 12 meses, 100 lactentes realizaram o exame, tendo uma positividade de 15% e negatividade de 85%. Entre os lactentes com teste positivo, 7 eram do grupo A, 6 do grupo NA e 2 do grupo alérgico.

- **IgE específica**

Foram realizadas dosagens séricas da IgE específica para 5 alérgenos (clara de ovo, leite de vaca, poeira domiciliar, *D Pteronyssinus*, *D. Farinae*) em 112 lactentes aos 6 meses, em 104 aos 12 meses e para as três proteínas do leite de vaca (caseína, α -Lactoalbumina, β -Lactoalbumina) em 21 lactentes.

A distribuição dos resultados para os alérgenos alimentares de acordo com as manifestações clínicas, estão demonstrados nas TABELAS 5 e 6. Aos 6 meses, pode ser constatado um número elevado de lactentes com IgE específica positiva, nos grupos com manifestações de atopia (A) e alergia: 37,5% e 25% para clara de ovo e 34,4% e 75% para leite de vaca, respectivamente. Estes valores numéricos aumentaram aos 12 meses nos grupos A e naqueles com manifestações de alergia para clara de ovo (43% e 54,4%). Para as proteínas do leite de vaca somente houve aumento do número de lactentes com IgE específica positiva, no grupo com manifestações de atopia (60%).

A distribuição do número de lactentes de cada grupo, em relação a classe da IgE específica para clara de ovo e leite de vaca esta no ANEXO 9. Nota-se que mesmo no grupo com ausência de manifestações clínicas (NA), houve lactentes com IgE específica positiva (classes 0/1, 1, e 2), embora em menor porcentagem quando comparados aos outros grupos. Os lactentes com manifestações clínicas de alergia ao leite de vaca, apresentaram IgE específica aos 6 meses classe 2 e aos 12 meses classe 3 e 4, confirmando o diagnóstico clínico.

Tabela 5 – Resultados da IgE específica: N^o de lactentes com resultados positivos e negativos para **clara de ovo** em relação as manifestações clínicas.

Manifestação	RAST - 6 meses		TOTAL	RAST- 12 meses		TOTAL
Clínica	Nº casos - %			Nº casos - %		
	Positivo	Negativo		Positivo	Negativo	
Atopia	12(37,5%)	20(62,5%)	32	13 (43%)	17 (57%)	30
Alergia	3(25%)	9(75%)	12	6(54,5%)	5(45,5%)	11
Ausente	16(23,5%)	52(76,5%)	68	10 (16%)	52 (84%)	62

Tabela 6 – Resultados da IgE específica: N^o de lactentes com resultados positivo e negativos para **leite de vaca** em relação as manifestações clínicas.

Manifestação	RAST - 6 meses		TOTAL	RAST- 12 meses		TOTAL
Clínica	Nº casos - %			Nº casos - %		
	Positivo	Negativo		Positivo	Negativo	
Atopia	11 (34,4)	21(65,6%)	32	18 (60%)	12 (40%)	30
Alergia	9 (75%)	3 (25%)	12	7 (64%)	4 (36%)	11
Ausente	19 (28%)	49 (72%)	68	21 (34%)	41 (66%)	62

Foram também realizadas as dosagens da IgE específica para as principais proteínas do leite de vaca (caseína, α -Lactoalbumina, β -Lactoalbumina), nos lactentes que apresentaram IgE específica positiva para leite de vaca aos 6 e 12 meses, com mudança de classe aos 12 meses (exemplo: 0/1 para 1 ou 1 para 2).

No grupo A foram realizadas em 6 lactentes e pelo menos 3 ou mais apresentaram positividade para estas frações do leite, enquanto que no grupo NA, em 11 lactentes, a positividade foi inferior a 50% (ANEXO 9). Os lactentes com alergia as proteínas do leite de vaca também apresentaram positividade para todas as frações protéicas, com resultados elevados aos 12 meses (classe ≥ 2).

Para os alérgenos inalantes, no grupo A também houve um aumento do número de lactentes com resultados positivos aos 12 meses, em relação aos 6 meses, os quais podem ser observados nas TABELAS 7, 8 e 9.

Tabela 7 – Resultados da IgE específica: N^o de lactentes com resultados positivo e negativos para **poeira** em relação as manifestações clínicas.

Manifestação	RAST - 6 meses		TOTAL	RAST- 12 meses		TOTAL
Clínica	Nº casos			Nº casos		
	Positivo	Negativo		Positivo	Negativo	
Atopia	7 (22%)	25 (78%)	32	9 (30%)	21 (70%)	30
Alergia	5 (42%)	7 (58%)	12	4 (36%)	7 (64%)	11
Ausente	12 (18%)	56 (82%)	68	11 (18%)	51 (82%)	62

Tabela 8 – Resultados da IgE específica: N^o de lactentes com resultados positivo e negativos para *D Pteronyssinus* em relação as manifestações clínicas.

Manifestação	RAST - 6 meses		TOTAL	RAST- 12 meses		TOTAL
Clínica	Nº casos			Nº casos		
	Positivo	Negativo		Positivo	Negativo	
Atopia	7 (22%)	25 (78%)	32	9 (30%)	21(70%)	30
Alergia	4 (33%)	8 (67%)	12	3 (28%)	8 (72%)	11
Ausente	11 (16%)	57 (84%)	68	7 (11%)	55 (89%)	62

Tabela 9 – Resultados da IgE específica: N^o de lactentes com resultados positivo e negativos para *D farinae* em relação as manifestações clínicas.

Manifestação	RAST - 6 meses		TOTAL	RAST- 12 meses		TOTAL
Clínica	Nº casos			Nº casos		
	Positivo	Negativo		Positivo	Negativo	
Atopia	6 (19%)	26 (81%)	32	10 (33%)	20 (67%)	30
Alergia	0	12(100%	12	1 (9%)	10 (91%)	11
Ausente	13 (19%)	55 (81%)	68	6 (10%)	56 (90%)	62

A distribuição dos lactentes com IgE específica e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata positivos e negativos, aos 6 e 12 meses, para um dos alérgenos inalantes (poeira, ácaro D1, ácaro D2) está em ANEXO 10. Não houve concordância entre teste de hipersensibilidade imediata e IgE específica para estes alérgenos (Coeficiente de Kappa $\leq 0,40$).

Para os alérgenos inalantes, apesar da frequência (número absoluto), de positividade do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata nos lactentes ter sido menor em relação à IgE específica, o percentual de lactentes atópicos com teste cutâneo positivo foi maior nos dois períodos realizados (VPP = 33% aos 6 e VPP = 47% aos 12 meses). Estes resultados indicam menor número de testes cutâneos falsos positivos, quando comparados à IgE específica (TABELA 10).

Tabela 10 - Distribuição numérica e % dos lactentes com teste cutâneo e IgE específica positivos para **alérgenos inalantes** aos 6 e 12 meses de vida, de acordo com a manifestação clínica.

MANIFESTAÇÃO CLÍNICA	TESTE POSITIVO		RAST POSITIVO	
	6 meses	12 meses	6 meses	12 meses
ATOPICO	4 (33,3%)	7 (47%)	9 (24,3%)	14 (34%)
ALÉRGICO	1 (8,3%)	2 (13%)	5 (13,6%)	7 (17%)
AUSENTE	7 (58,3%)	6 (40%)	23 (62,1%)	20 (49%)
TOTAL	12 (100%)	15 (100%)	37 (100%)	41 (100%)

Excluiu-se de toda análise estatística realizada a seguir, o lactente de identificação 74, do grupo com manifestações de atopia, devido ser o único caso da raça mongolóide.(Grupo A= 32)

Foram também excluídas das análises dos níveis da IgE em sangue de cordão, 3 amostras devido apresentarem níveis elevados de IgA, e consideradas como provável contaminação com sangue materno no momento da coleta. Uma amostra aos 6 e duas

amostras aos 12 meses, apresentaram proto parasitológico positivo e foram retiradas das análises destes períodos.

Nas análises comparativas subsequentes foram incluídos os dois grupos de lactentes, com manifestações de atopia (A - n= 32) e sem manifestações de atopia (NA – n=70). Os lactentes com manifestações alérgicas (n=12) foram analisados separadamente.

- Análise comparativa dos níveis séricos da IgE de lactentes (A e NA) no primeiro ano de vida.

Observando-se os valores descritivos da IgE dos lactentes em sangue de cordão (período 1), aos 3 meses (período 2), aos 6 meses (período 3), aos 9 meses (período 4) e aos 12 meses (período 5), encontramos um aumento progressivo das médias aritméticas e geométricas ao longo do tempo (TABELA 11)

Tabela 11 – Análise descritiva da IgE e Log(IgE) com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica nos 5 períodos para o total dos grupos A e NA.

Variável	Período	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo	Média Geométrica
IgE	1	96	1.13	2.56	0.009	0.25	17.0	0.2870
Log(IgE)	1	96	-0.54215	0.7379	-2.05	-0.61	1.23	-
IgE	2	90	11.01	44.39	0.18	2.48	404.8	3.115
Log(IgE)	2	90	0.493438	0.543	-0.75	0.39	2.61	-
IgE	3	96	28.02	74.53	0.74	8.70	590.0	9.3431
Log(IgE)	3	96	0.970492	0.58	-0.13	0.94	2.77	-
IgE	4	84	42.66	85.75	0.009	12.5	473.6	14.2949
Log(IgE)	4	84	1.155181	0.68	-2.05	1.10	2.68	-
IgE	5	89	68.35	119.57	0.8	20.4	614.6	25.3722
Log(IgE)	5	89	1.404358	0.60	-0.10	1.31	2.79	-

Nota: A média geométrica é o antilog da média da variável transformada Log(IgE).

Períodos 1,2,3,4,5 (níveis da IgE em sangue de cordão, aos 3, 6, 9, 12 meses)

Quando esta análise é realizada separadamente, de acordo com a sintomatologia, pode ser observado que os níveis da IgE além de aumentarem nos períodos, são maiores no grupo A. A análise descritiva dos níveis da IgE dos grupos A e NA estão representados na TABELA 12.

Tabela 12 – Análise descritiva da IgE e Log(IgE) com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica nos 5 períodos para os grupos A e NA.

Idade	Atopia	Nº de casos	Variável IgE(UI/ml)	Nº de medidas	Média	DP	Mínimo	Mediana	Maximo	MG
Cordão	Presente	32	Log IgE	31	-0,334	0,723	-1,699	-0,432	1,230	
			IgE		1,87	3,790	0,020	0,37	17,0	0,46
	Ausente	70	Log IgE	65	-0,64	0,730	-2,046	-0,699	0,903	
			IgE		0,81	1,632	0,009	0,20	8,00	0,22
3 meses	Presente	32	Log IgE	25	0,60	0,530	-0,125	0,431	2,093	
			IgE		11,01	25,25	0,750	2,70	124,0	3,99
	Ausente	70	Log IgE	65	0,452	0,546	-0,745	0,339	2,607	
			IgE		11,0	50,0	0,18	2,18	404,8	2,83
6 meses	Presente	32	Log IgE	32	1,22	0,57	0,17	1,12	2,59	
			IgE		41,8	75,3	1,51	13,2	396	16,82
	Ausente	70	Log IgE	64	0,84	0,54	-0,13	0,75	2,77	
			IgE		21,1	73,7	0,74	5,7	590	6,96
9 meses	Presente	32	Log IgE	26	1,48	0,61	0,37	1,39	2,67	
			IgE		78,5	117,3	2,36	25	473,6	30,69
	Ausente	70	Log IgE	58	1,0	0,65	-2,04	1,04	2,63	
			IgE		26,5	61,8	0,009	11,2	428,8	10,13
12 meses	Presente	32	Log IgE	28	1,66	0,54	0,47	1,64	2,78	
			IgE		94,7	133,5	3,0	44,1	614,6	45,92
	Ausente	70	Log IgE	61	1,28	0,59	-0,09	1,16	2,74	
			IgE		56,2	111,6	0,8	14,6	559	19,32

Foi estudada a relação entre os níveis da IgE nos períodos (1,2,3,4 e 5) e o aparecimento de manifestações atópicas, sendo incluídos para esta análise os lactentes (A e NA) que possuíam todas as dosagens da IgE em cada período (n=61).(TABELA 13)

Tabela 13 – Resultados da Análise de Variância com medidas repetidas.

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Atopia	1	13.318	13.318	13.86	0.0004
Periodo	4	132.97	33.24	184.61	0.0001
Atopia*Período	4	0.65	0.16	0.90	0.4495

De acordo com a tabela 13, na análise dos níveis da IgE entre lactentes A e NA (estudo da IgE $\times$ atopia), foi observado que existe diferença nos níveis séricos médios da IgE, independente do período analisado ($p=0,0004$), os quais foram mais elevados nos lactentes atópicos. Deve ser ressaltado que esta diferença ocorre precocemente, a partir da IgE de cordão umbilical. A TABELA 14 mostra a análise dos níveis da IgE de cordão, sendo aplicado o teste t para a comparação entre os grupos A e NA, com diferença estatística significativa ($p=0,024$).

Tabela 14 – Análise descritiva e análise de variância com medidas repetidas (n=61) da IgE de cordão para os grupos A e NA.

Variável	Atopia	N	Média	D.P.
Log(IgE)	Presente	19	-0.3121	0.6948
Log(IgE)	Ausente	42	-0.7715	0.7337

Nota: Teste t para comparação entre atopia presente e ausente significativo ($p=0,0249$)

A Análise de Variância (resultados na TABELA 13), permitiu também estudar os níveis da IgE dos lactentes em cada período de coleta do exame (IgE $\times$ período). Nos vários períodos analisados, foi constatado diferença nos níveis médios da IgE ($p=0,0001$), exceto entre 6 e 9 meses (períodos 3 e 4). Houve um aumento dos valores de acordo com a idade, independente dos lactentes apresentarem ou não manifestações atópicas, demonstrado na FIGURA 5.

O estudo da interação entre níveis da IgE, período e aparecimento de atopia (IgE $\times$ atopia e período), não foi significativo ($p = 0,4495$), mostrando que não houve um período específico em que os níveis da IgE diferenciaram melhor os grupos A e NA. Em qualquer período estudado os níveis da IgE puderam diferenciar os grupos A e NA (TABELA 13)

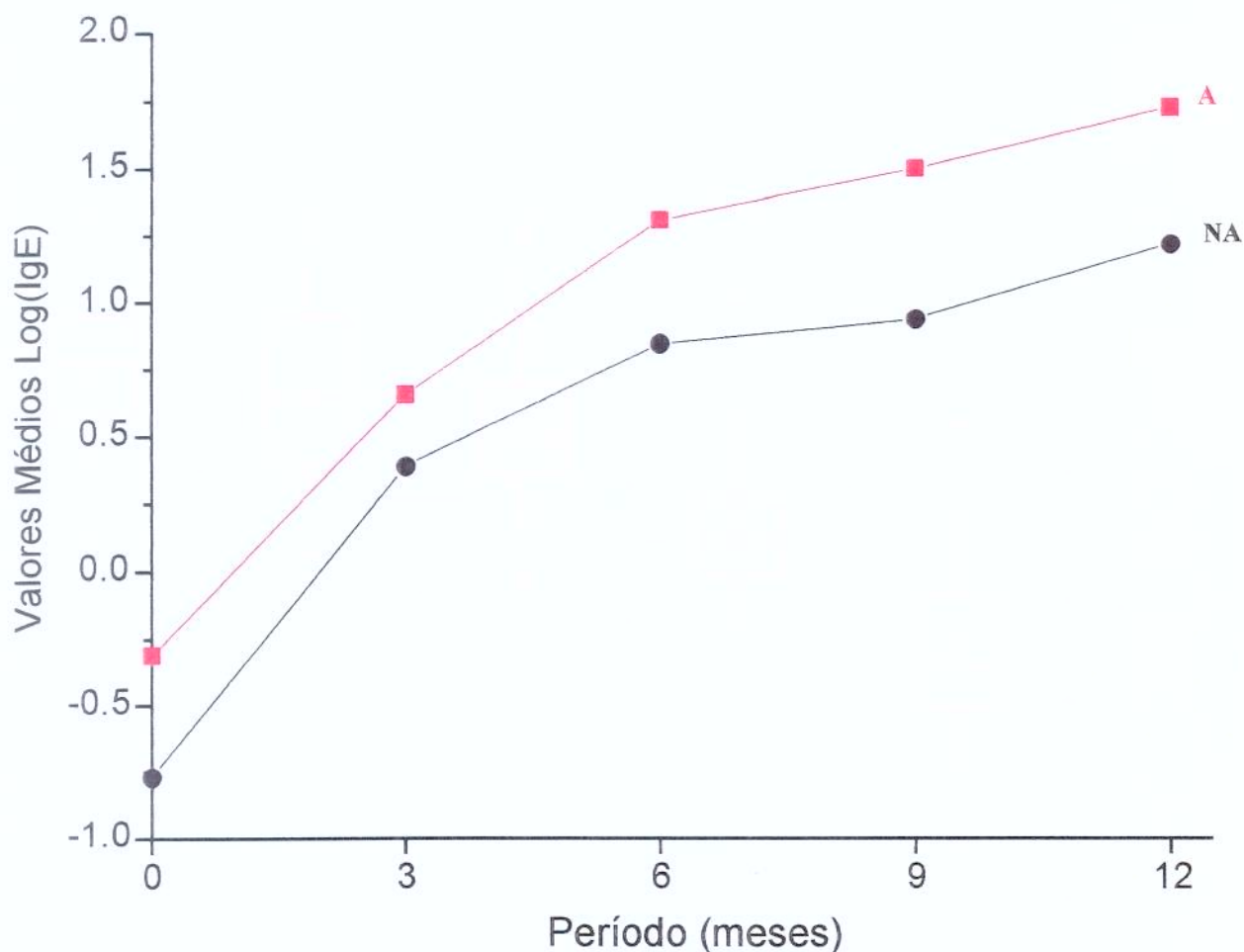


Figura 5 – Curva dos níveis médios do Log (IgE) através dos períodos para lactentes A e NA. A componente linear pode ser vista como uma tendência geral para aumento da medida do Log (IgE) com o tempo. Pela curvatura após o período 6, verifica-se o efeito de até um polinômio de grau 3

Os níveis séricos da IgE em cada período foram também representados em *box-plot*, nos dois grupos de lactentes (A e NA), os quais são elevados nos lactentes A em relação aos NA. Estes valores podem ser observados na FIGURA 6 a seguir.

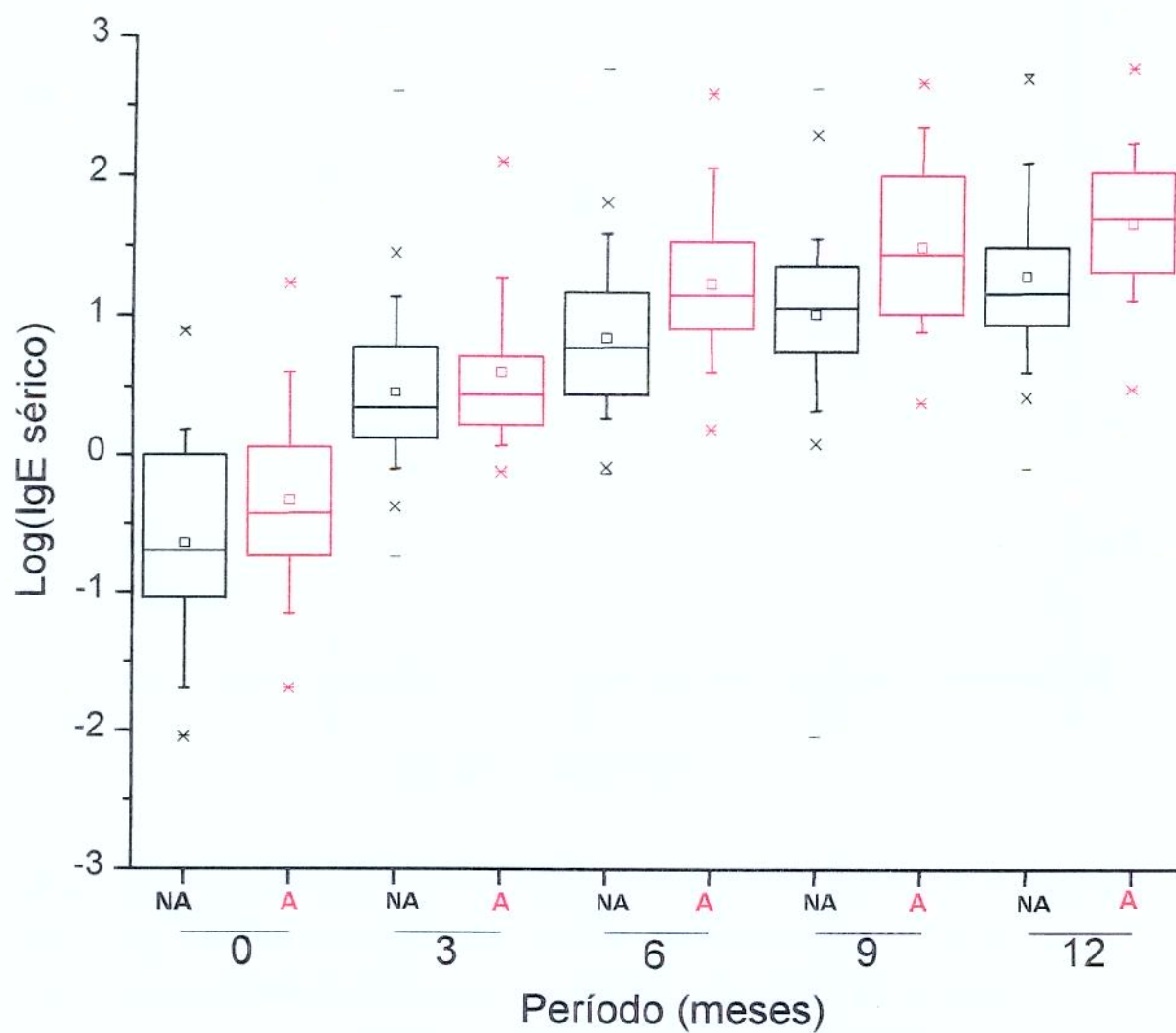


Figura 6 – Box-plot das medidas do Log(IgE sérico) através dos períodos para os lactentes com e sem manifestações de atopia (A e NA).

- Análise dos níveis séricos da IgE como preditivo no aparecimento de manifestações atópicas nos lactentes:

Foi obtida a sensibilidade, especificidade e acurácia dos níveis da IgE em sangue de cordão, aos 3, 6, 9, 12 meses, como um marcador preditivo no aparecimento de manifestações atópicas. Esta análise não foi realizada aos 6 meses devido a informação obtida anteriormente, de que estatisticamente não houve diferença nos níveis médios da IgE entre 6 e 9 meses. Foi então escolhido o período 4 (9 meses) para esta análise por ser um período que corresponde a uma idade maior do lactente.

- IgE de cordão

Foi encontrado o valor de corte da IgE de 0,19UI/ml pela curva ROC (FIGURA 7). Níveis da IgE acima desse valor foram obtidos em 22 lactentes (70,97%) que apresentaram manifestações atópicas e em 35 (53,85%) sem manifestações de atopia. (ANEXO 11). A sensibilidade da IgE de cordão foi de 70,97%, especificidade de 46,2% e acurácia 54,2%.

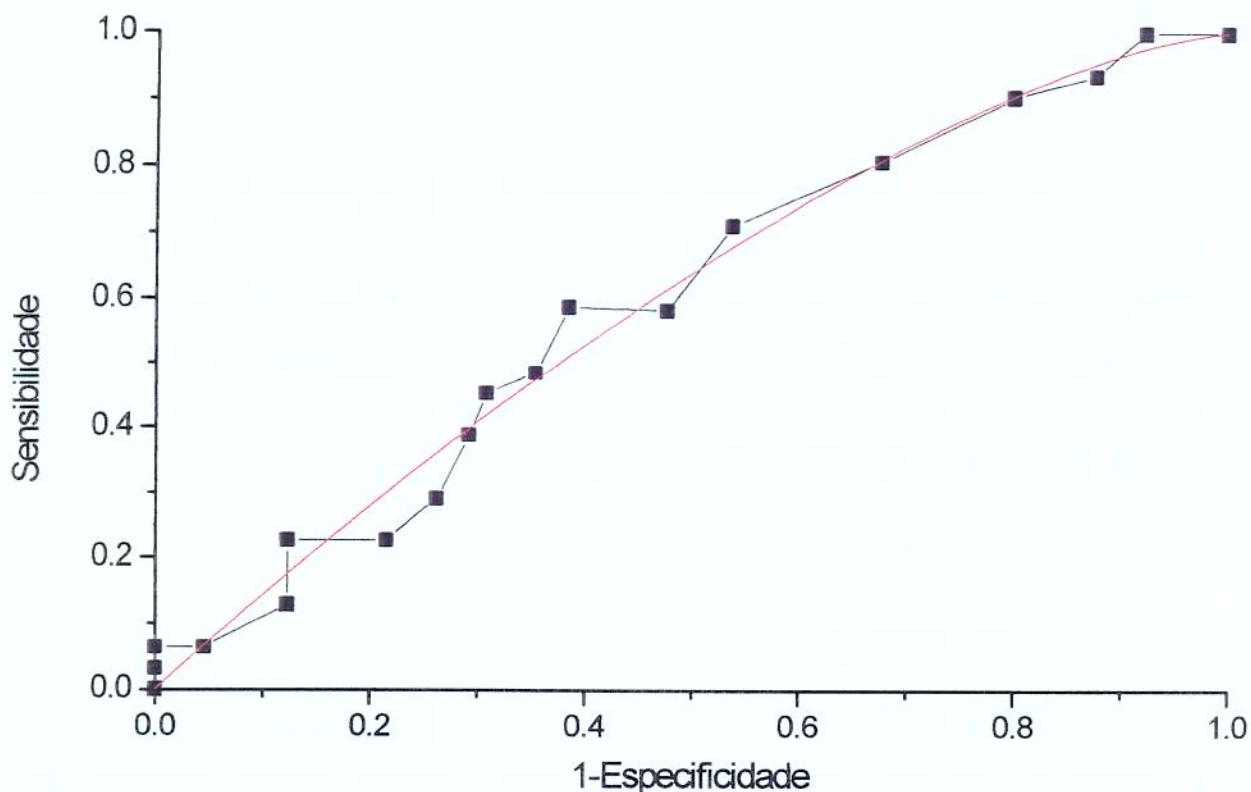


Figura 7– Curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com os valores da IgE em sangue de cordão umbilical.

- IgE aos 3,9,12 meses

Foram também obtidos os valores de corte da IgE dos outros períodos, através da curva ROC (FIGURAS 8, 9 E 10 abaixo), para verificar em qual deles haveria uma maior sensibilidade e especificidade da IgE para predizer o aparecimento de manifestações atópicas. A construção e análise dessas curvas mostrou que o período 5 (12 meses) foi o melhor, com uma sensibilidade de 82,14%, especificidade de 62,9% e acurácia de 62,9%. O ANEXO 11 mostra a distribuição dos lactentes A e NA em relação ao ponto de corte obtido pela curva ROC aos 12 meses

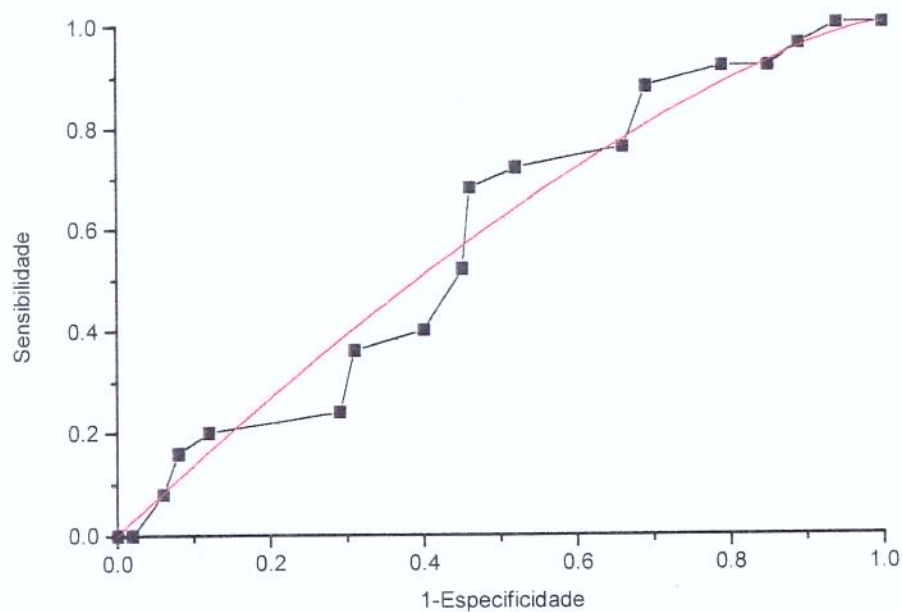


Figura 8 – Curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com os valores da IgE aos 3 meses

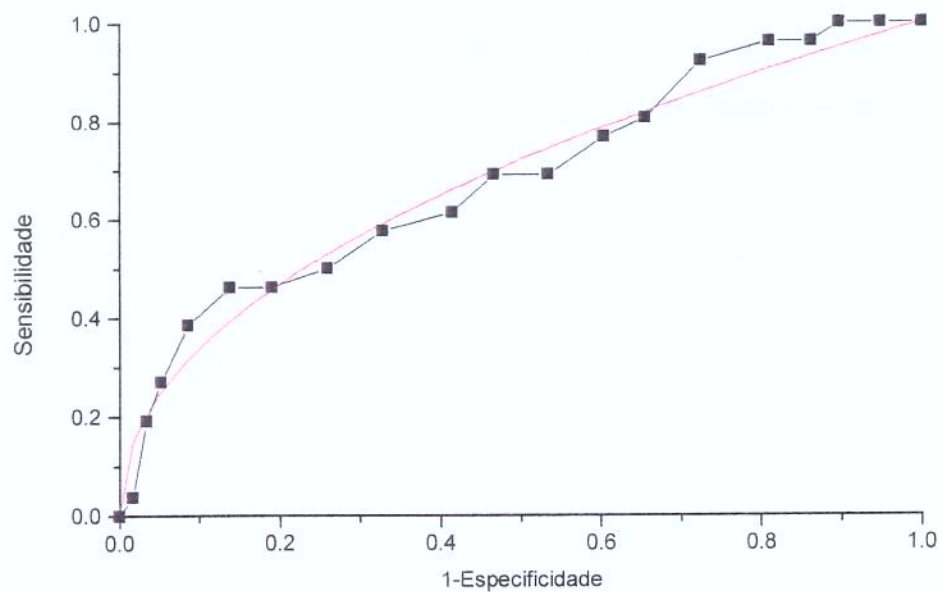


Figura 9 – Curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com os valores da IgE aos 9 meses.

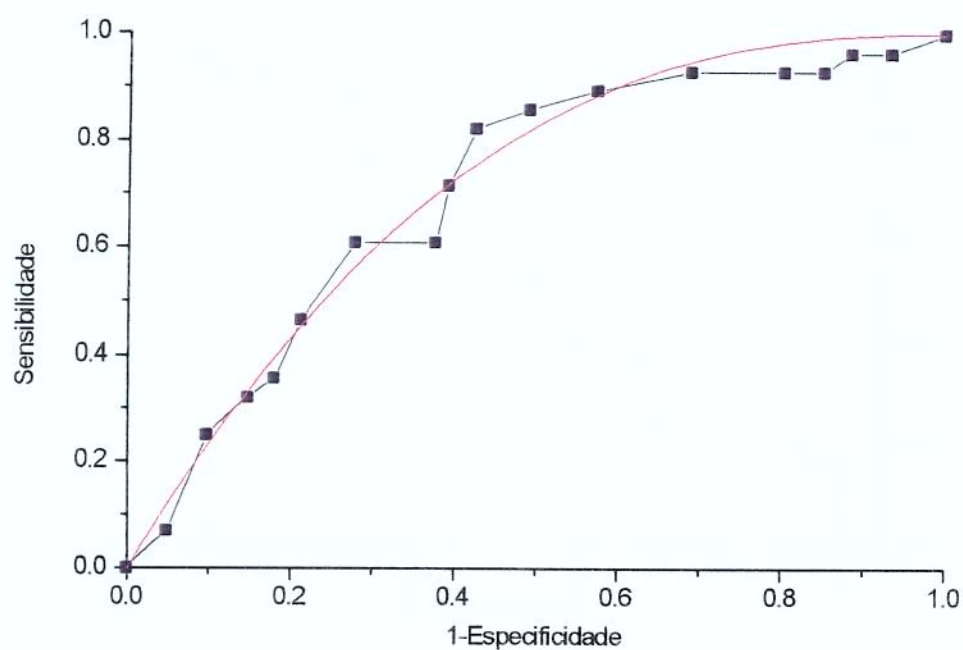


Figura 10 – Curva ROC (Receiver Operator Characteristic) com os valores da IgE aos 12 meses

A TABELA 15 a seguir mostra os valores de corte da IgE de cada período, obtidos através da curva ROC, e as respectivas sensibilidade, especificidade, acurácia, valor preditivo positivo e negativo.

Tabela 15 – Valores de sensibilidade(S), especificidade (E), acurácia (A), valor preditivo positivo (VP+) e negativo (VP–) da IgE para cada período do estudo em relação aos valores de corte obtidos pela curva ROC, em lactentes A e NA.

PERÍODO	CORTE	n (A)	n (NA)	S(%)	E(%)	A(%)	VP+	VP–
0 (cordão)	≥ 0,19	22	35	70,97	46,2	54,2	38,60	76,92
	< 0,19	9	30					
1 (3 meses)	≥ 2,0	18	37	72,0	43,0	51,1	32,7	80,0
	< 2,0	7	28					
4 (9 meses)	≥ 23,6	13	14	50	75,85	67,9	48,15	77,20
	< 23,6	13	44					
5 (1 ano)	≥ 16,6	23	28	82,14	54,10	62,9	45,1	86,84
	< 16,6	5	33					

- **Análise da história familiar positiva para atopia como preditiva no aparecimento de manifestações atópicas nos lactentes:**

No grupo total, 53,5% (61/114) dos lactentes apresentaram antecedente familiar positivo para atopia. Entre estes 34,4% (21/61) apresentaram manifestações de atopia, 11,5% (7/61) alergia e 54,1% (33/61) sem manifestações clínicas. A distribuição nos 4 grupos de acordo com antecedente materno e familiar para atopia para os lactentes A e NA, esta descrita na TABELA 16 e demonstrada na FIGURA 11 a seguir.

Tabela 16 - Distribuição do número e % de lactentes A e NA, em relação ao antecedente materno e familiar de atopia.

Antecedente materno e familiar	Lactentes A		Lactentes NA	
	Nº	(%)	Nº	(%)
Grupo I	5	(15,6)	3	(4,3)
Grupo II	4	(12,5)	12	(17)
Grupo III	12	(37,5)	18	(25,8)
Grupo IV	11	(34,4)	37	(52,9)
Total	32	(100)	70	(100)

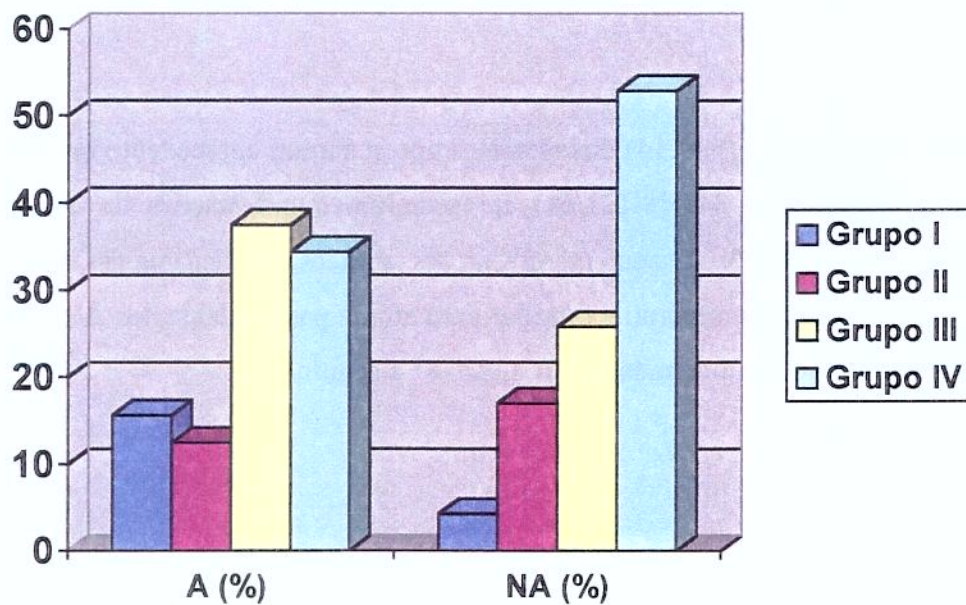


Figura 11 - Distribuição dos lactentes A e NA (%), de acordo com o antecedente materno e familiar para atopia.

No grupo de lactentes com manifestações atópicas, 65,6% (21/32) apresentavam antecedente familiar positivo para atopia e 34,4%(11/32) história familiar negativa. Entre o grupo sem manifestações clínicas, 47% (33/70) dos lactentes tinham história familiar positiva e 53% (37/70) história negativa para atopia.

A sensibilidade da história familiar para detectar lactentes atópicos no primeiro ano de vida foi de 65,6%, com especificidade de 52,8% e valor preditivo positivo de 38,8%.

- **História familiar positiva para atopia e níveis elevados de IgE como preditivos no desenvolvimento de manifestações atópicas**

Esta análise foi realizada para níveis de IgE em sangue de cordão umbilical e aos 12 meses, período em que houve o melhor valor de sensibilidade e especificidade. Ao nascimento, a presença de história familiar positiva de atopia e níveis elevados de IgE ($\geq 0,19$ UI/ml) predizem o aparecimento de manifestações atópicas com uma sensibilidade de 48%, especificidade de 73,5% e VP+ de 45%. Para os níveis de IgE aos 12 meses, a sensibilidade é mantida (48%), com aumento da especificidade (83%) e VP+ de 56%.

O ANEXO 12 descreve a distribuição de frequência dos lactentes para esta análise.

A FIGURA 12 a seguir, representa graficamente os valores de sensibilidade, especificidade, VP+ para níveis de IgE de cordão, aos 12 meses e história familiar positiva de atopia.

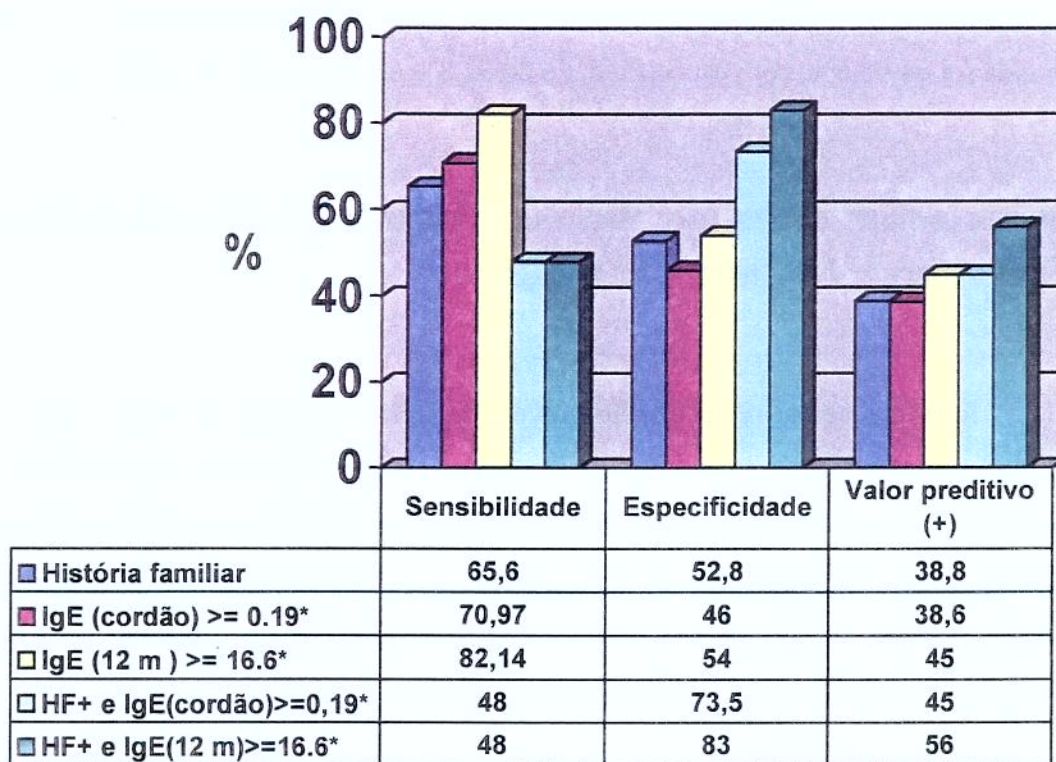


Figura 12 - Sensibilidade, Especificidade e Valor preditivo positivo dos níveis séricos da IgE (cordão e aos 12 meses) e história familiar positiva para atopia em relação ao aparecimento de manifestações atópicas.

* Valores de IgE expressos em UI/ml

- Análise da influência da história familiar de atopias sobre os níveis de IgE de cordão umbilical

Foi averiguado inicialmente, se existia associação entre níveis elevados da IgE de cordão e história familiar positiva de atopias, sendo utilizado o ponto de corte de 0,19 UI/ml obtido pela curva ROC. Não foi encontrada associação entre níveis altos da IgE nos lactentes dos quatro grupos formados em relação ao antecedente familiar de atopias (Teste Exato de Fisher - $p=0,085$ e Teste χ^2 - $p=0,2576$) – ANEXO 13.

Também realizou-se análise para verificar a influência da história familiar sobre os níveis da IgE de cordão em lactentes A e NA. Não houve diferença nos níveis de IgE em lactentes A comparados aos NA, quando a história familiar era positiva ou negativa. (ANOVA - $p=0,7319$ – TABELA 17)

Tabela 17 – Resultados da Análise de Variância (ANOVA) para níveis de IgE de cordão em relação as variáveis história familiar e atopias

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Atopia	1	1,7493	1,7493	3,24	0,0752
História familiar (HF)	1	0,0042	0,0042	0,01	0,9295
Atopia*HF	1	0,0637	0,0637	0,12	0,7319

- **Análise da IgE de cordão umbilical de lactentes (A e NA) em relação ao sexo e raça**

Foram analisados os níveis da IgE de cordão de 96 lactentes, sendo 44 (45,8%) do sexo feminino e 52 (54,2%) do sexo masculino; 55 da raça caucasóide (57,2%) e 41 (42,8%) da raça negróide. Não houve diferença estatística significativa dos níveis da IgE em relação ao sexo, quando comparou-se lactentes masculinos e femininos ($p=0,79$ - TABELA 18) e lactentes negróides e caucasóides. ($p=0,228$ - TABELA 19).

A análise foi realizada separadamente para níveis de IgE de lactentes masculinos do grupo A versus lactentes masculinos do grupo NA e femininos do grupo A versus femininos do grupo NA, não havendo diferença estatística significativa dos valores. Em relação a raça também não houve diferença. (TABELA 20).

Tabela 18 – Análise descritiva da IgE e Log(IgE) de cordão umbilical, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica em relação ao sexo do lactente.

Variável	Sexo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo	Média Geométrica
IgE	F	44	0.84	1.53	0.009	0.20	8.0	0.2730
Log(IgE)	F	44	-0.56381	0.68	-2.05	-0.699	0.90	-
IgE	M	52	1.39	3.18	0.009	0.295	17.0	0.2994
Log(IgE)	M	52	-0.52382	0.79	-2.05	-0.53	1.23	-

Nota: Teste t para comparação da variável Log(IgE) entre os sexos não significativo. (p valor=0.7930).

Tabela 19 – Análise descritiva da IgE e Log(IgE) de cordão umbilical, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica em relação a raça do lactente.

Variável	Raça	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo	Média Geométrica
IgE	1	55	0.67	1.10	0.009	0.20	7.0	0.2395
Log(IgE)	1	55	-0.62074	0.69	-2.05	-0.699	0.85	-
IgE	2	41	1.76	3.64	0.009	0.26	17.0	0.3658
Log(IgE)	2	41	-0.43672	0.796	-2.05	-0.59	1.23	-

Nota: Teste t para comparação da variável Log(IgE) entre as raças não significativo. (p-valor=0.2287). Siglas: 1=raça Caucasóide; 2= raça: Negróide

Tabela 20 – Resultados das comparações do Log(IgE sérico) de cordão entre atópicos e não atópicos para as variáveis sexo e raça.

Variável	Nível	Teste	p-valor*
SEXO	Feminino	T	0.4807
	Masculino	T	0.0636
RAÇA	Caucasóide	T	0.4200
	Negra	T	0.1516

Nota: * Significativo quando ≤ 0.05 .

t = Teste t de Student

- **Análise da IgE de cordão umbilical de lactentes (A e NA) em relação ao tabagismo materno**

Durante a gestação, 23% (22/96) das mães afirmaram que foram tabagistas e 77% (74/96) não tabagistas. Não houve diferença estatística significativa entre os níveis da IgE de cordão umbilical dos lactentes filhos de mães tabagistas e não tabagistas ($p=0,98$ - TABELA 21), mesmo quando comparados em relação a atopia. Os lactentes A e filhos de mães tabagistas, não apresentaram níveis séricos da IgE de cordão diferentes em relação aos NA ($p=0,2842$ - TABELA 22)

Tabela 21 - Análise descritiva da IgE e Log(IgE) de cordão umbilical, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica em relação a presença (sim) ou ausência (não) de tabagismo materno na gestação

Variável	Tabagismo	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo	Média Geométrica
IgE	Não	74	1.19	2.79	0.009	0.215	17.0	0.2876
Log(IgE)	Não	74	-0.54118	0.74	-2.05	-0.67	1.23	-
IgE	Sim	22	0.94	1.57	0.02	0.26	7.0	0.2848
Log(IgE)	Sim	22	-0.54541	0.76	-1.70	-0.59	0.85	-

Nota: Teste t para comparação da variável Log(IgE) entre tabagismo na gestação não significativo ($p\text{-valor}=0.9813$).

Tabela 22 – Resultados da comparação do Log(IgE sérico) de cordão entre atópicos e não atópicos para tabagismo materno.

Variável	Nível	Teste	p-valor*
Tab.Materno	Sim	W	0.2842
	Não	T	0.0033

Nota: * Significativo quando $p \leq 0.05$.

W= Teste não paramétrico de Wilcoxon

t = Teste t de Student

- **Análise da IgE de cordão umbilical de lactentes (A e NA) em relação a renda familiar**

Foi obtida a renda familiar em salários mínimos e estratificada, sendo menor ou igual a 3 salários mínimos (≤ 3 SM) em 32 lactentes (40%), 4 a 7 SM em 34 lactentes (42,5%) e ≥ 8 em 14 lactentes (17,5%). Foi encontrada uma diferença estatística significativa ($p=0,0472$) entre as médias da IgE de lactentes e pais com renda familiar mínima (≤ 3 SM) e máxima (≥ 8 SM). Os níveis da IgE foram mais elevados quando a renda familiar era mais baixa (TABELA 23). Quando a estratificação da renda foi analisada entre A e NA, também houve uma diferença estatisticamente significativa ($p=0,0334$) entre os valores médios da IgE, com níveis maiores no grupo A e renda familiar igual ou inferior a 3SM (ANEXO 14). Para renda maior não houve diferença entre os 2 grupos.(TABELA 24)

Tabela 23 – - Análise descritiva da IgE e Log(IgE) de cordão umbilical, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica em relação a distribuição de renda familiar

Variável	Renda Familiar	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo	Média Geométrica
IgE	≤ 3 SM	32	1.581	3.23	0.009	0.46	17.0	0.4440
Log(IgE)	≤ 3 SM	32	-0.3526	0.77	-2.05	-0.342	1.23	-
IgE	4 -- 7 SM	34	0.974	1.97	0.009	0.215	8.0	0.2757
Log(IgE)	4 -- 7 SM	34	-0.55963	0.69	-2.05	-0.669	0.90	-
IgE	≥ 8 SM	14	0.232	0.29	0.02	0.115	1.0	0.12205
Log(IgE)	≥ 8 SM	14	-0.91347	0.51	-1.70	-0.94	0	-

Nota: “Anova”, para comparação das médias do Log(IgE) entre as categorias de renda familiar, significativa (p-valor=0.0472). Diferença entre ≤ 3 SM e ≥ 8 SM.

Tabela 24 - Resultados da comparação do Log(IgE sérico) de cordão entre atópicos e não atópicos em relação a renda familiar

Variável	Nível	Teste	p-valor*
Renda	≤ 3 sm	t	0.0334
familiar	4 –7 sm	t	0.7113
	≥ 8 sm	W	0.8320

Nota: * Significativo quando $p \leq 0.05$.

W= Teste não paramétrico de Wilcoxon

t = Teste t de Student

- Análise dos níveis séricos da IgE do cordão umbilical nos grupos A e NA, em relação a fatores ambientais.

Foi realizada a comparação dos níveis séricos da IgE em cordão umbilical em relação aos fatores ambientais (presença de animal, umidade, plantas no domicílio) para os lactentes A e NA. Houve diferença estatística significativa ($p=0,0044$) quando a umidade na casa era presente, com níveis de IgE mais elevados para lactentes A em relação aos NA (ANEXO 14). Não foi encontrada diferença entre os outros fatores analisados (TABELA 25). A FIGURA 13 a seguir demonstra graficamente o resultado da comparação quando havia umidade no domicílio.

Tabela 25- Resultados da comparação do Log(IgE sérico) de cordão entre atópicos e não atópicos em relação a fatores ambientais

Variável	Nível	Teste	p-valor*
Animal	Não	t	0.2971
	Sim	t	0.1273
Umidade	Não	t	0.7879
	Sim	t	0.0044
Plantas	Não	t	0.0506
	Sim	t	0.3493

Nota: * Significativo quando ≤ 0.05 .; t = Teste t de Student

W= Teste não paramétrico de Wilcoxon

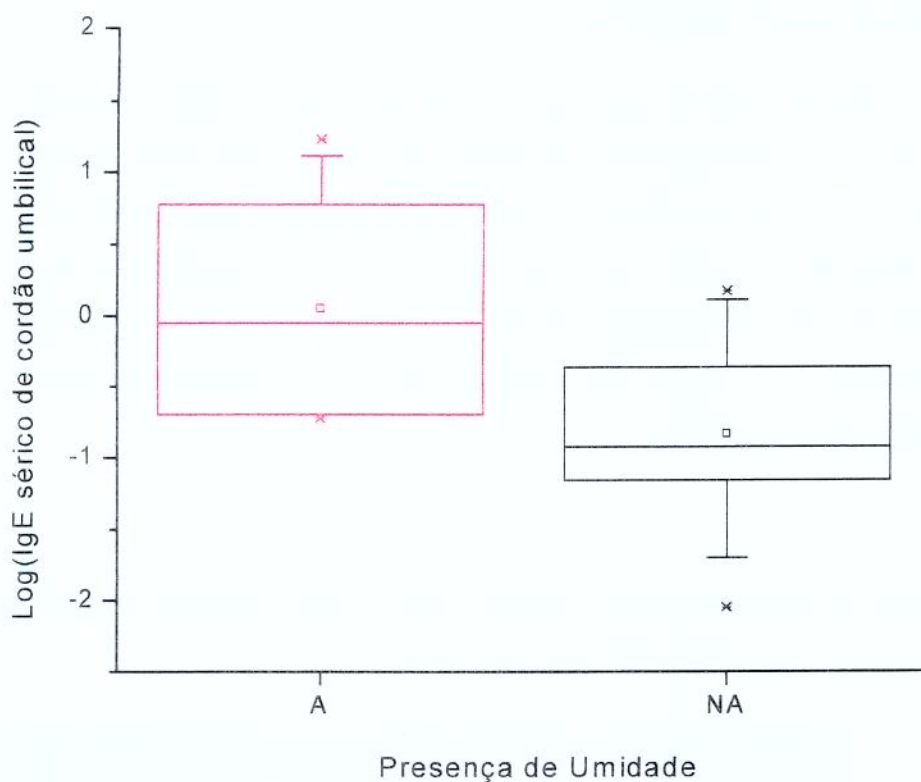


Figura 13 - Níveis de IgE sérico de cordão umbilical entre os lactentes A e NA quando havia umidade no domicílio.

- **Análise dos níveis séricos da IgE de cordão umbilical em relação ao mês de nascimento do lactente**

Os níveis da IgE ao nascimento foram analisados entre as estações do ano para verificar se existia variação sazonal. Apesar dos valores serem mais elevados no outono, não foi encontrada diferença estatística significativa ($p=0,7401$). FIGURA 14 a seguir.

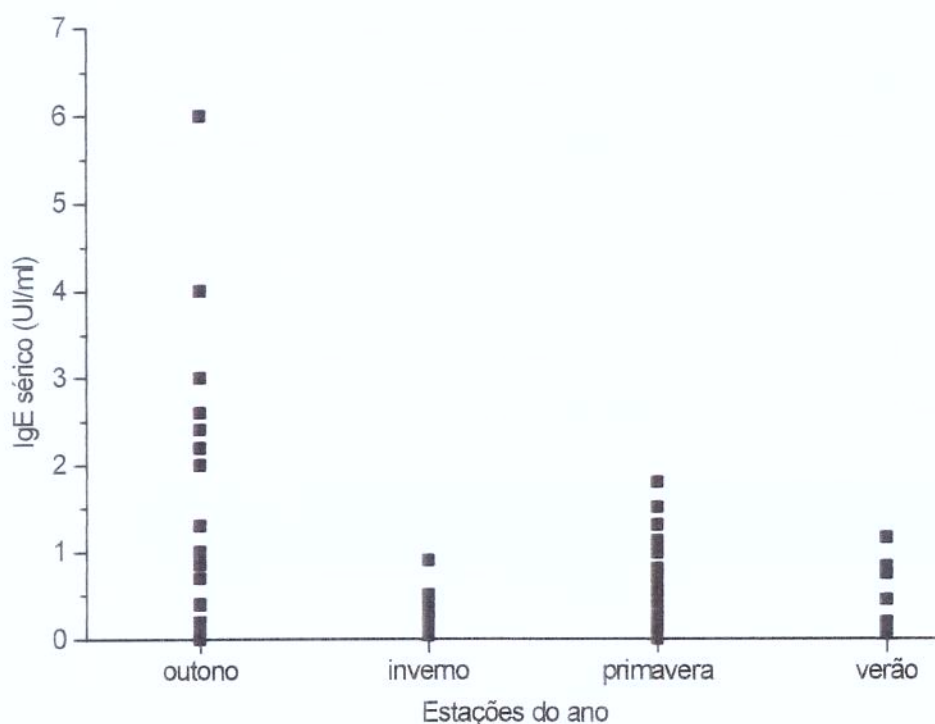


Figura 14 – Dispersão dos níveis da IgE de cordão entre as estações do ano de nascimento da criança, após retirada dos ‘outliers’. Teste de Kruskal-Wallis para comparação do IgE entre as estações não significativo, p-valor=0.7378.

- **Análise dos níveis séricos da IgE aos 12 meses de idade, nos grupos A e NA, em relação ao sexo, raça, renda familiar e fatores ambientais**

Aos 12 meses, período em que a IgE apresentou a melhor sensibilidade e especificidade, como um exame na detecção do aparecimento de manifestações atópicas, foram analisados os níveis da IgE dos lactentes A e NA em relação as variáveis sexo, raça, renda familiar e fatores ambientais (presença de umidade, plantas, animal no domicílio).

Lactentes A do sexo masculino apresentaram níveis médios de IgE mais elevados em comparação com lactentes masculinos NA ($p= 0,0153$). Para o sexo feminino não houve diferença nos níveis de IgE. A mesma análise foi realizada para a variável raça,

com valores de IgE maiores e estatisticamente significativos nos lactentes A em relação aos NA, da raça negra (p= 0,0096). Para a raça caucasóide não houve diferença nos níveis de IgE entre os dois grupos (TABELA 26). A análise descritiva dos valores de IgE para as comparações das variáveis entre os grupos A e NA, que foram estatisticamente significativas, estão em ANEXO 15.

Tabela 26 – Resultados das comparações do Log(IgE sérico) aos 12 meses entre atópicos e não atópicos para as variáveis sexo e raça.

Variável	Nível	Teste	p-valor*
Sexo	Feminino	t	0.0735
	Masculino	W	0.0153
Raça	Caucasóide	t	0.0695
	Negra	W	0,0096

Nota: * Significativo quando ≤ 0.05 .

t = Teste t de Student

W = Teste de Wilcoxon

A FIGURA 15 abaixo demonstra graficamente estes resultados, com representação em *box-plot*, dos níveis de IgE aos 12 meses em lactentes A e NA do sexo masculino e raça negra.

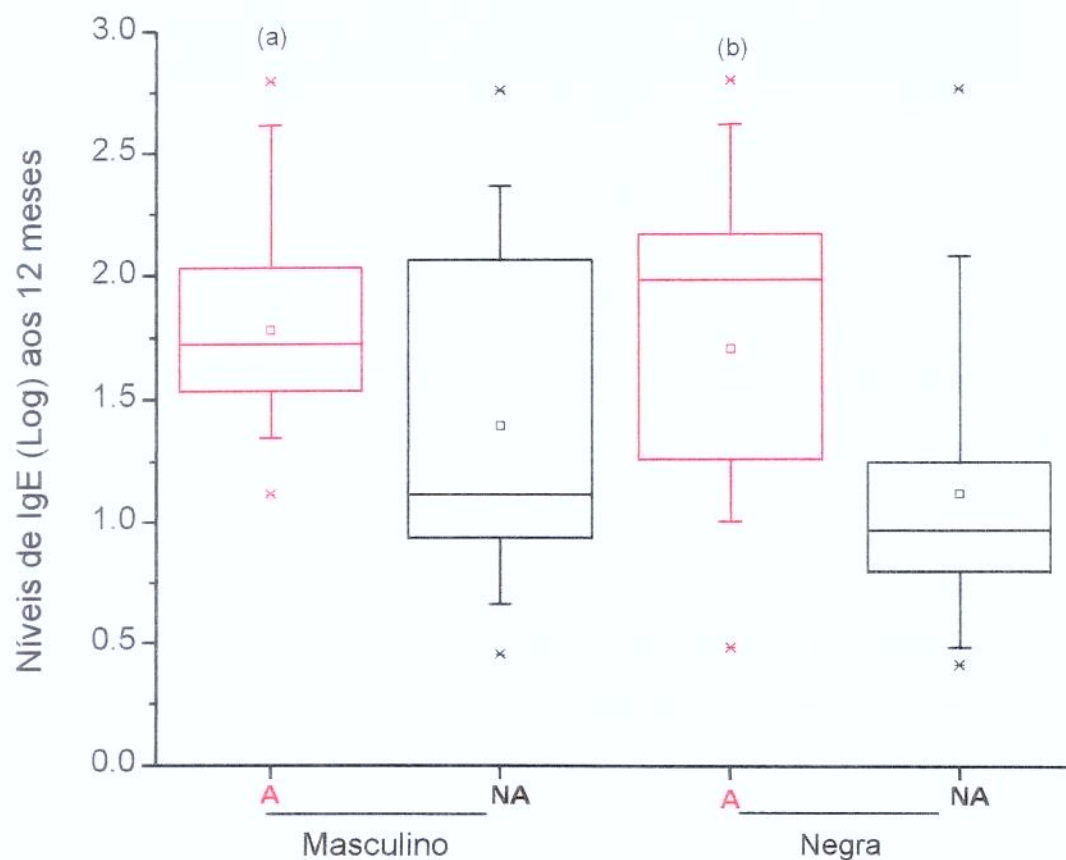


Figura 15 – Níveis de IgE dos lactentes com e sem manifestações de atopia (A e NA), para as variáveis sexo masculino (a) $p < 0,05$ e raça negra (b) $p < 0.01$.

Para a variável renda familiar, os níveis de IgE dos lactentes A aos 12 meses foram mais elevados em relação aos NA, quando a renda familiar foi menor que 3 salários mínimos. Quando os valores de renda familiar foram mais altos, não houve diferença nos níveis de IgE entre os dois grupos (TABELA 27). A análise descritiva dos valores de IgE para a comparação entre os grupos A e NA, quando a renda familiar era baixa estão em ANEXO 16.

Tabela 27 – Resultados das comparações do Log(IgE sérico) aos 12 meses entre atópicos e não atópicos para a renda familiar.

Variável	Nível	Teste	p-valor*
Renda	≤ 3 SM	W	0,0060
Familiar	4-7 SM	t	0,1776
	≥ 8 SM	W	0,4306

Nota: * Significativo quando ≤ 0.05 ; t = Teste t de Student

W = Teste de Wilcoxon

A FIGURA 16 representa graficamente em box-plot os resultados dos níveis de IgE em sangue de cordão e as 12 meses, dos lactentes A e NA, quando a renda familiar foi inferior a 3 SM, sendo estatisticamente significativos em ambas as análises.

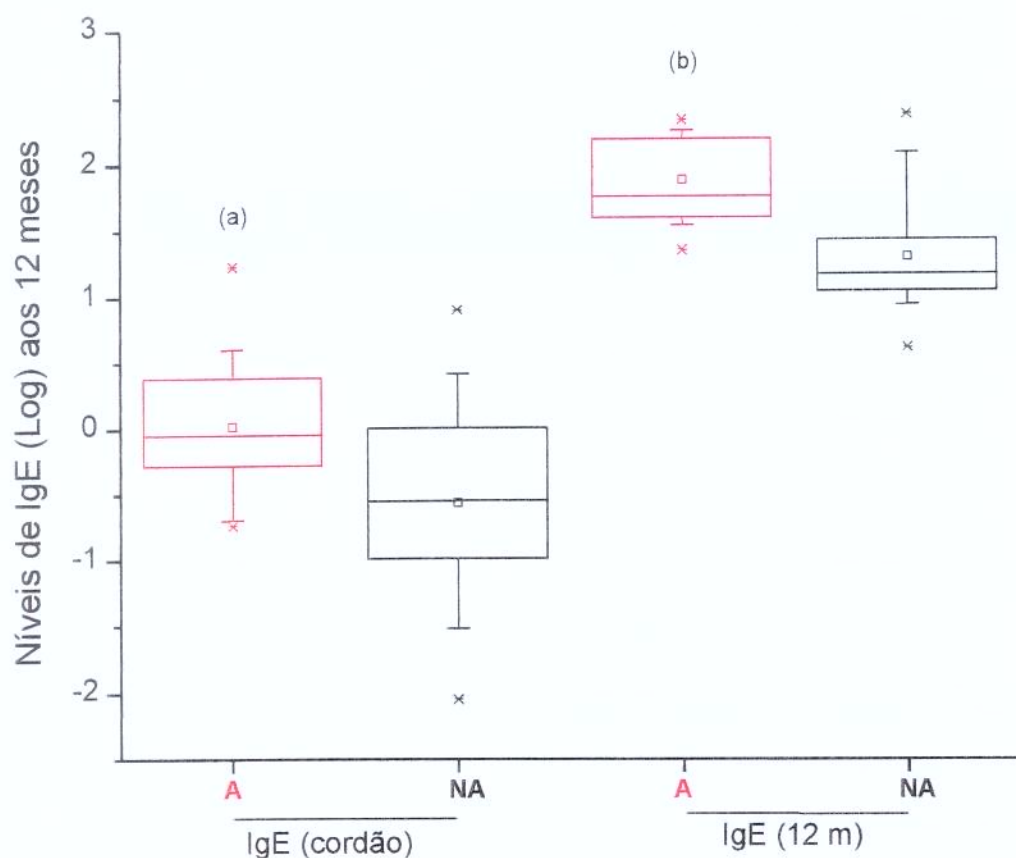


Figura 16 – Níveis de IgE dos lactentes com e sem manifestações de atopia (A e NA), em amostras de sangue de cordão (a) $p < 0.05$ e aos 12 meses (b) $p < 0.01$, quando a renda familiar foi inferior a três salários mínimos.

Para os fatores ambientais estudados, foi encontrado diferença estatística significativa, com níveis mais elevados de IgE no grupo de lactentes A em relação aos NA, quando havia presença de animal e plantas no domicílio (TABELA 28 e FIGURA 17 a seguir), com resultados da análise descritiva em ANEXO 16. Não houve diferença entre os níveis de IgE entre os dois grupos de lactentes, quando havia presença de fumantes no domicílio.

Tabela 28 – Resultados das comparações do Log(IgE sérico) aos 12 meses entre atópicos e não atópicos para as variáveis ambientais estudadas.

Variável	Nível	Teste	p-valor*
Animal	Não	W	0.0771
	Sim	t	0.0359
Umidade	Não	t	0.0572
	Sim	W	0.0625
Plantas	Não	t	0.1087
	Sim	t	0.0451

Nota: * Significativo quando ≤ 0.05 ;

t = Teste t de Student;

W = Teste de Wilcoxon

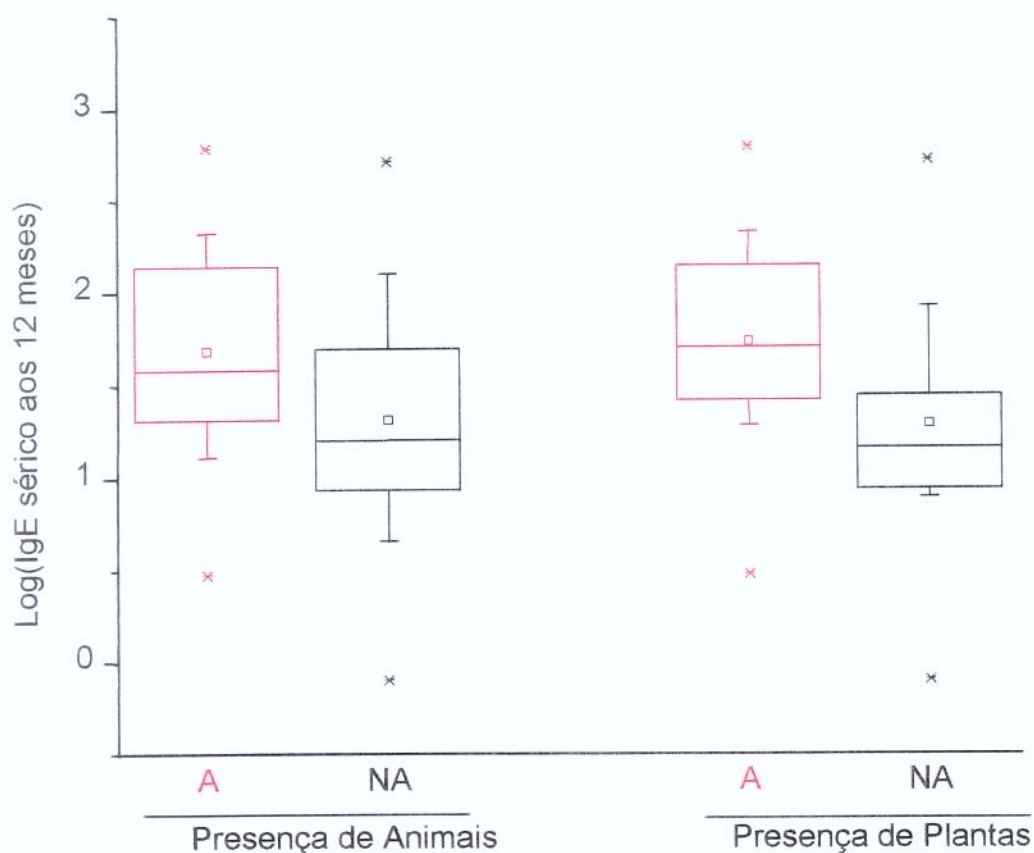


Figura 17 – Níveis séricos da IgE aos 12 meses entre os lactentes A e NA para presença de animais e presença de plantas no domicílio.

- **Análise dos níveis séricos da IgE aos 12 meses de idade, nos grupos A e NA, em relação ao tempo de aleitamento materno.**

O aleitamento materno foi estudado para os seguintes períodos: tempo de amamentação exclusiva maior que 6 meses, até 6 meses e menor que 6 meses de idade. Para os lactentes que receberam leite materno por um período menor que 6 meses de vida, os níveis de IgE aos 12 meses foram mais elevados nos lactentes A, em relação aos NA ($p=0,011$).

Quando o período de amamentação foi igual ou superior a 6 meses, não houve diferença estatística entre os dois grupos (TABELA 29). A análise descritiva dos valores de IgE estatisticamente significativos está em ANEXO 17.

Tabela 29 – Resultados das comparações do Log(IgE sérico) aos 12 meses entre atópicos e não atópicos para o tempo de aleitamento materno.

Variável	Nível	Teste	p-valor*
Tempo aleitamento	< 6 meses	W	0,0116
Materno	6 meses	W	1,000
	> 6 meses	W	0,0640

Nota: * Significativo quando $p \leq 0.05$. W = Teste de Wilcoxon

A FIGURA 18 a seguir representa graficamente em *box-plot*, os valores de IgE aos 12 meses nos lactentes A em relação aos NA, quando o tempo de aleitamento materno foi inferior a 6 meses.

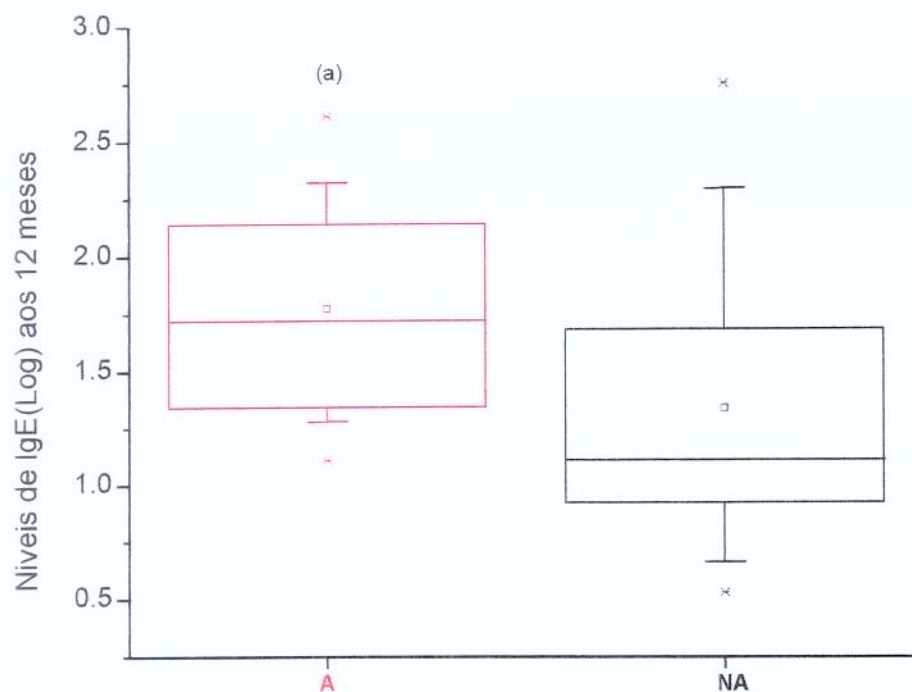


Figura 18 – Níveis de IgE aos 12 meses dos lactentes (A e NA) que receberam leite materno por período inferior a 6 meses. (a) $p < 0.05$

- **Análise da influência da história familiar de atopia sobre os níveis de IgE aos 12 meses**

Lactentes com altos e baixos níveis de IgE ($\geq 16,6$ UI/ml) foram analisados em relação a história familiar de atopia nos quatro grupos. Aos 12 meses também não foi encontrado associação entre níveis de IgE e história familiar de atopia. (ANEXO 18)

A influência da história familiar sobre os níveis de IgE em lactentes A e NA foi avaliada aos 12 meses, através da Análise de Variância (ANOVA). Não foi encontrado diferença nos níveis de IgE em lactentes A e NA, quando a história familiar era positiva ou negativa ($p = 0,9140$ – TABELA 30)

Tabela 30 – Resultados da Análise de Variância (ANOVA) para níveis de IgE aos 12 meses em relação as variáveis história familiar e atopia

Fonte de Variação	g.l.	Soma de Quadrados	Quadrado Médio	F	p-valor
Atopia	1	2,9637	2,9637	8,79	0,0039
História familiar (HF)	1	0,4875	0,4875	1,45	0,2324
Atopia*HF	1	0,0039	0,0039	0,01	0,9140

- **Análise dos níveis séricos da IgE em lactentes com manifestações alérgicas**

Os níveis séricos da IgE de cada período do grupo de lactentes que apresentaram manifestações alérgicas foram analisados separadamente e comparados com os valores dos grupos A e NA. Os valores descritivos dos níveis de IgE para este grupo estão no ANEXO 19. A comparação do Log(IgE) entre os 3 grupos através da Análise de Variância com medidas repetidas (ANOVA), resultou em uma diferença estatística significativa ($p=0,0342$) com o grupo NA, porém os níveis da IgE não foram diferentes comparando-se com o grupo A. A FIGURA 19 mostra a representação gráfica dos níveis médios da IgE do grupo alérgico e grupos A e NA, permitindo uma visualização comparativa entre eles.

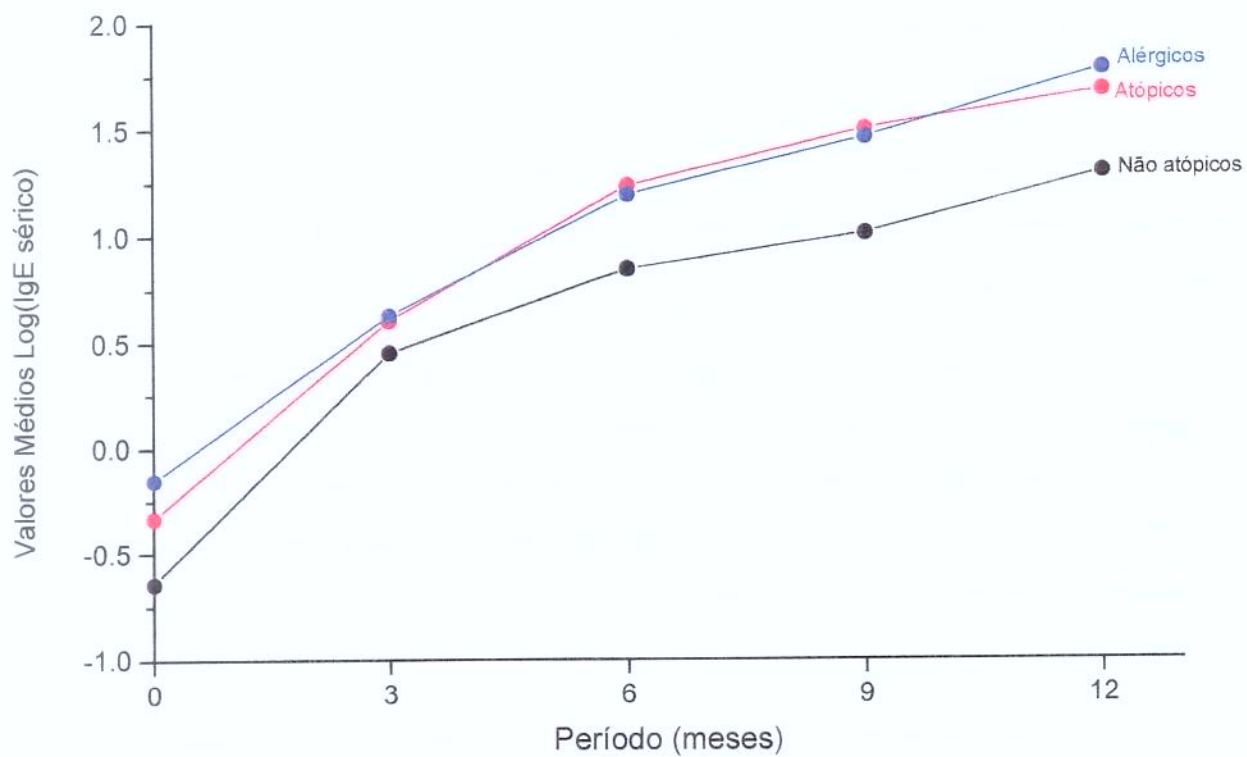


Figura 19 - Distribuição das médias do log do IgE sérico entre os lactentes A, Na e alérgico.

- Análise descritiva dos níveis séricos da IgE específica, correlação com níveis da IgE total e análise comparativa para alérgenos alimentares e inalantes aos 6 e 12 meses nos grupos A, NA e alérgico.

Foi realizada a análise descritiva da IgE específica para alérgenos alimentares (leite de vaca e clara de ovo) e inalantes (poeira, *D. Pyteronissimus*, *D. farinae*) nos períodos 3 (6 meses) e 5 (12 meses) - ANEXO 20.

Pode ser observado um aumento dos níveis médios da IgE específica em cada grupo de lactentes (A, NA, alérgico) aos 12 meses em relação aos 6 meses, exceto para clara de ovo no grupo NA.

Não foi encontrada correlação entre níveis de IgE total e específica para os alérgenos estudados, nos lactentes A e NA, através do cálculo do coeficiente de correlação linear de Pearson, realizado aos 12 meses, período de melhor sensibilidade da IgE na predição de atopia. (ANEXO 21). O cálculo do coeficiente de Kappa também não mostrou concordância entre níveis elevados de IgE total ($\geq 16,6\text{UI/ml}$) e IgE específica positiva aos 12 meses, para os mesmos alérgenos

A comparação estatística dos níveis da IgE específica aos 6 meses com os valores aos 12 meses para cada alérgeno, e em cada grupo de lactentes, foi realizada utilizando-se os valores numéricos em SU/ml (Teste de Wilcoxon para grupos pareados - TABELA 31 a seguir) e por classificação (Teste de McNemar - ANEXO 22).

Houve diferença estatisticamente significativa, com aumento dos valores de IgE específica para leite de vaca aos 12 meses somente no grupo A ($p=0,0092$, FIGURA 20). Nos outros grupos, para cada alérgeno estudado, não houve aumento estatisticamente significativo dos níveis da IgE específica.

Tabela 31 – Níveis descritivos dos testes de Wilcoxon para grupos pareados, entre período 3 (6 meses) e 5 (12meses), em cada grupo.

Variável	p-valor * (A)	p-valor *(NA)	p-valor *(Alérgicos)
Clara de ovo	0.4870	0.8679	0.2754
Leite de vaca	0.0092	0.2791	0.8457
Poeira	0.4423	0.2076	0.6406
Ácaro_D1	0.6944	0.5188	0.9102
Ácaro_D2	0.3321	0.2478	0.7500

* significativo quando $p \leq 0.05$.

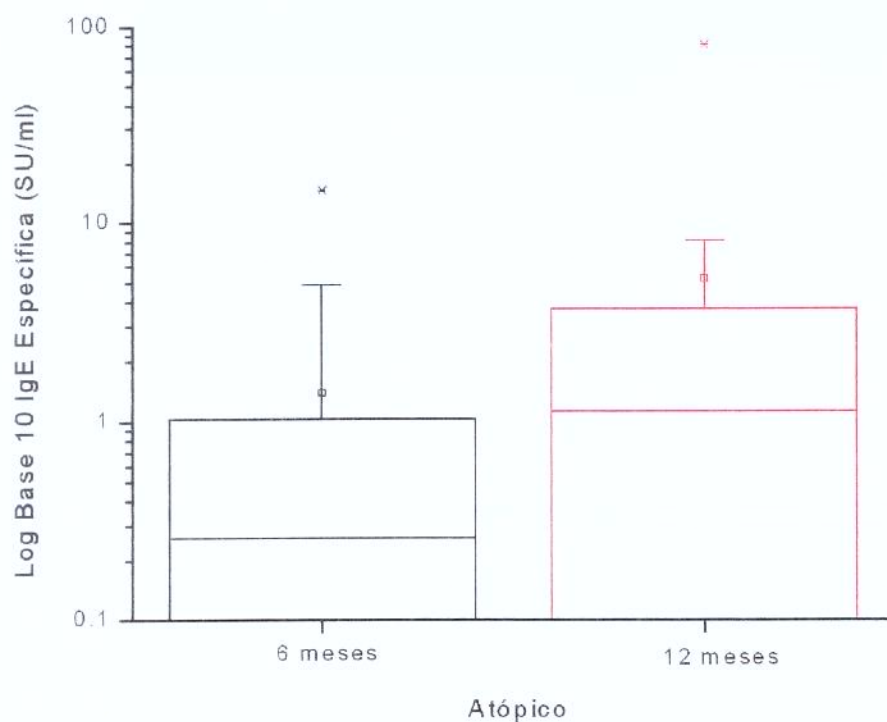


Figura 20 – Box-plot da medida de IgE Específica (SU/ml) para leite de vaca aos 6 e 12 meses nos lactentes do grupo atópico (A). $p < 0,01$.

- **Análise comparativa dos níveis séricos da IgE específica aos 6 meses e aos 12 meses entre os grupos de lactentes A e NA para alérgenos alimentares**

Foi realizada análise estatística comparativa dos valores médios da IgE específica para alérgenos alimentares (clara de ovo, leite de vaca e frações proteicas do leite) entre os grupos A e NA, aos 6 meses e aos 12 meses. Aos 6 meses, não foi encontrado diferença nos níveis da IgE específica entre os grupos A e NA. Houve uma diferença estatisticamente significativa aos 12 meses, com valores mais elevados no grupo A para os alérgenos clara de ovo e leite de vaca. Para as frações proteicas do leite de vaca, não houve diferença estatística dos níveis médios de IgE específica entre os grupos. (TABELA 32)

Tabela 32 – Níveis descritivos dos testes de Wilcoxon para grupos independentes, entre atópicos e não atópicos, aos 6 e 12 meses.

Variável	p-valor*(6 meses)	p-valor*(12 meses)
Clara de ovo	0.1287	0.0245
Leite de vaca	0.1109	0.0394
F76	0.9590	0.8406
F77	0.0931	0.1147
F78	0.0133	0.2169

- significativo quando $p \leq 0.05$.

F76 = α -Lactalbumina; F77 = β -Lactoalbumina; F78 = caseína

As FIGURA 21 e 22 abaixo, mostram graficamente os valores da IgE específica (SU/ml) em *box-plot* para os alérgenos clara de ovo e leite de vaca, nos três grupos de acordo com as manifestações clínicas.

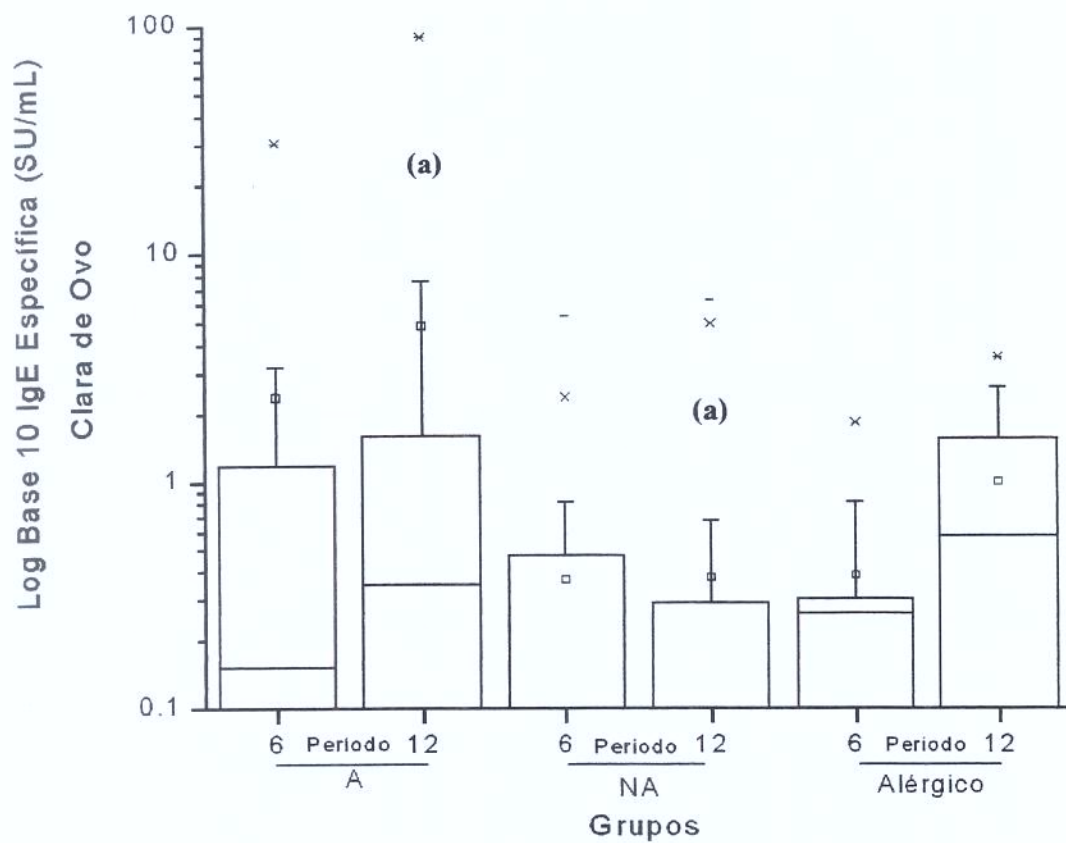


Figura 21 – Box-plot da medida de IgE Específica (SU/mL) para clara de ovo aos 6 e 12 meses em cada grupo de lactentes. (a) <0,05

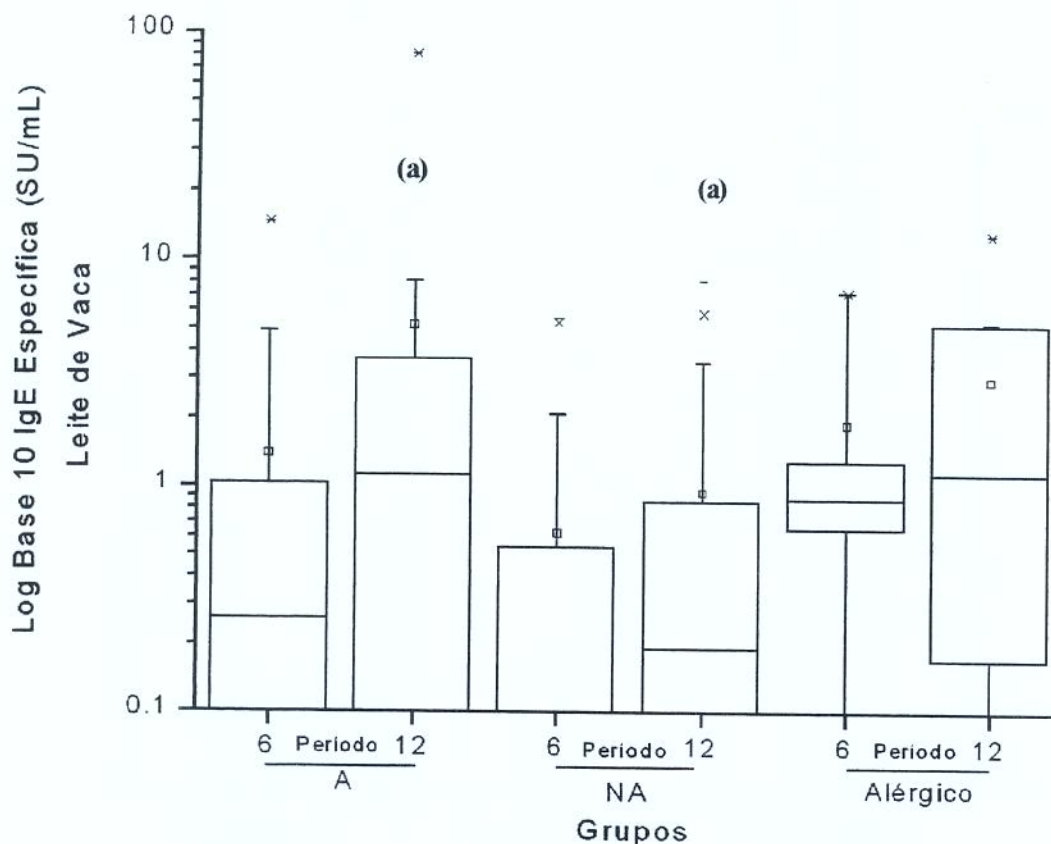


Figura 22. – *Box-plot* da medida de IgE Específica (SU/mL) para leite de vaca aos 6 e 12 meses em cada grupo de lactentes. (a) < 0,05

- Análise comparativa dos níveis séricos da IgE específica entre lactentes A e NA aos 6 e 12 meses para alérgenos inalantes**

A análise comparativa dos níveis médios da IgE específica para alérgenos inalantes (poeira, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*) entre os grupos A e NA, também foi realizada aos 6 e 12 meses. Conforme pode ser observado na TABELA 33, aos 6 meses não foi encontrado diferença estatística significativa dos níveis da IgE entre os dois grupos, porém aos 12 meses os valores da IgE foram maiores no grupo A para todos os alérgenos estudados, com níveis estatisticamente significativos. (TABELA 33).

Tabela 33 – Níveis descritivos dos testes de Wilcoxon para grupos independentes, entre atópicos e não atópicos, aos 6 e 12 meses.

Variável	p-valor * (6 meses)	p-valor * (12 meses)
Poeira	0.4102	0.2848
Ácaro_D1	0.1300	0.0109
Ácaro_D2	0.6734	0.0587

* significativo quando $p \leq 0.05$.

Ácaro D1 D. pteronyssinus

Ácaro D2 D. farinae

As FIGURAS 22, 23 e 24, representam respectivamente os valores em *box-plot* da IgE específica para os alérgenos inalantes poeira, D. pteronyssinus e D. farinae, dos três grupos de lactentes, de acordo com as manifestações clínicas.

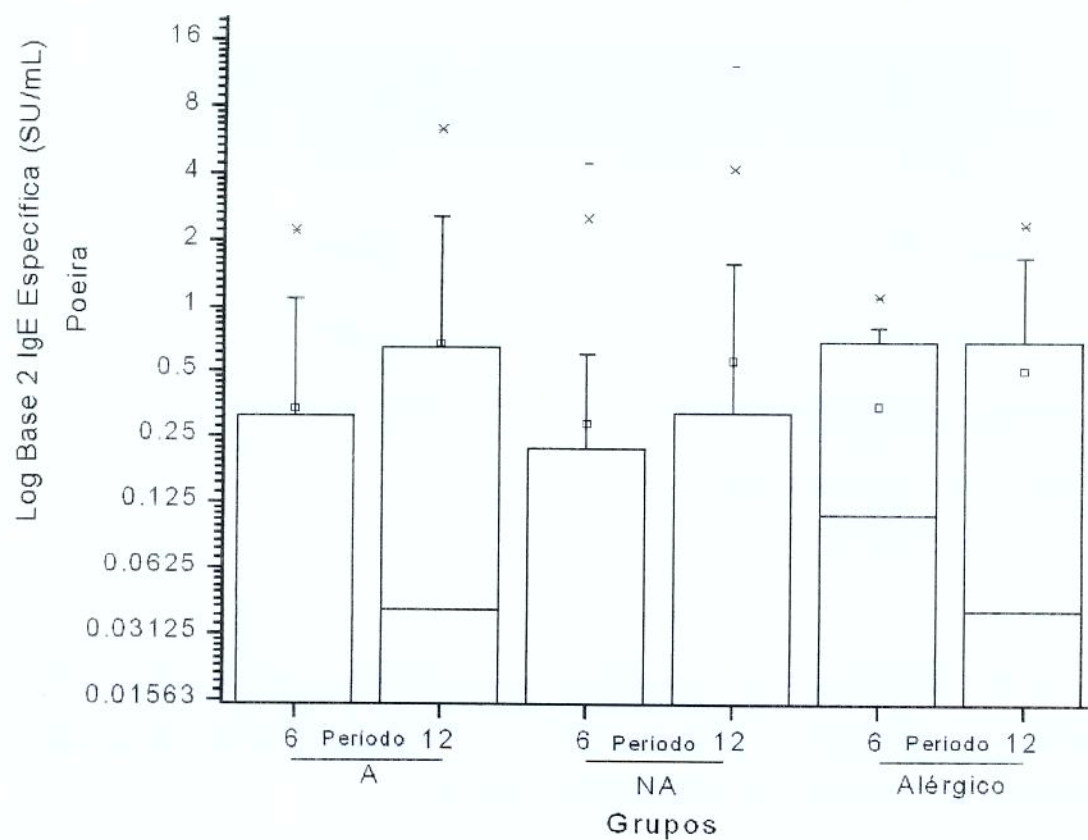


Figura 22 – *Box-plot* da medida de IgE Específica (SU/mL) para poeira aos 6 e 12 meses, em cada grupo de lactentes.

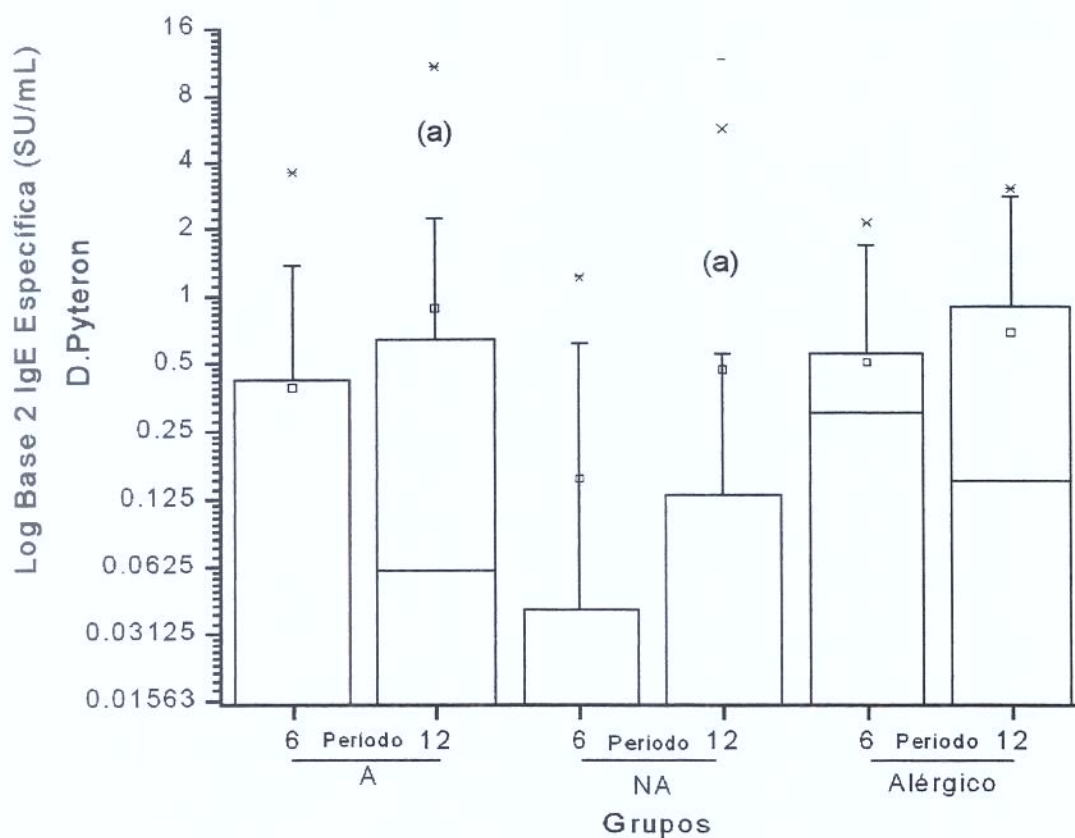


Figura 23 – *Box-plot* da medida de IgE Específica (SU/mL) para D.Pyteron. entre os períodos 6 e 12 meses em cada grupo de lactentes. (a) < 0,05

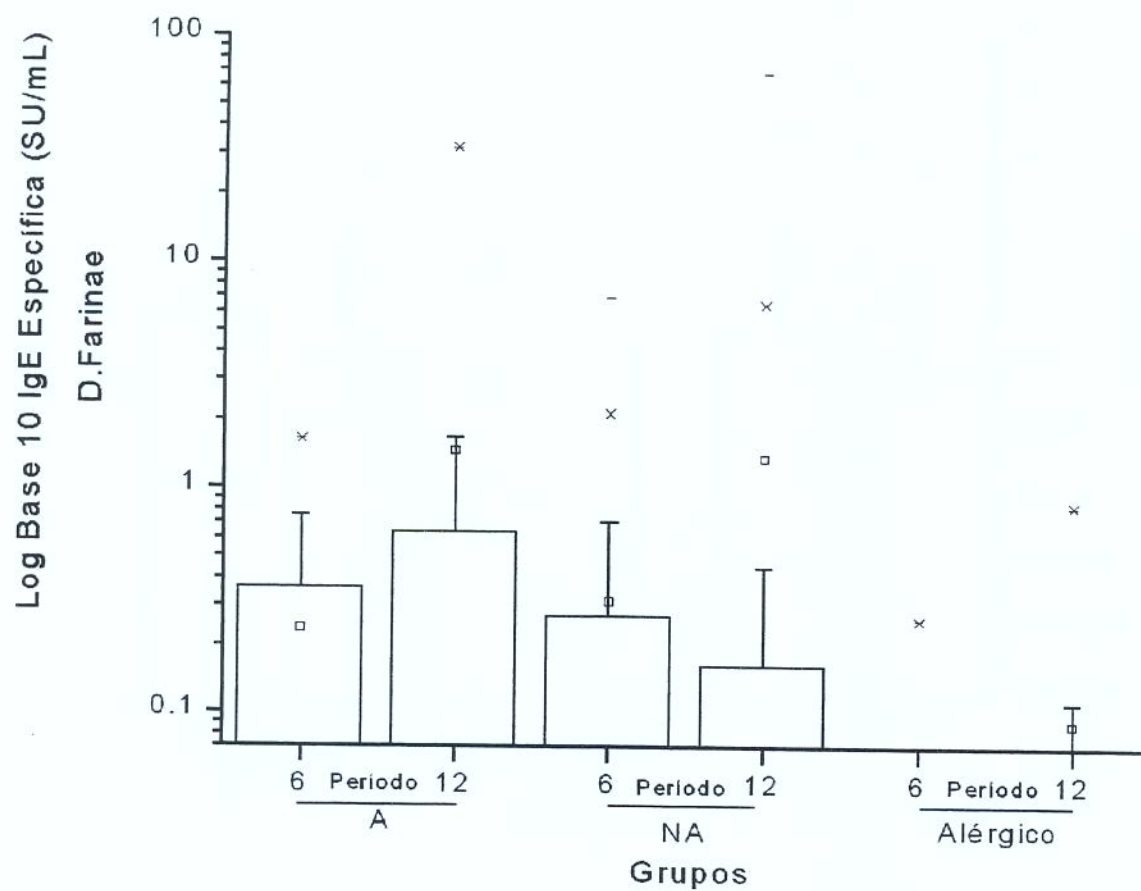


Figura 24 – *Box-plot* da medida de IgE Específica (SU/mL) para D.Farinae entre os períodos 6 e 12 meses em cada grupo de lactentes.

- Análise dos níveis séricos da IgE em lactentes sem manifestações atópicas e/ou alérgicas

Para estabelecer um padrão de normalidade para os níveis da IgE no primeiro ano de vida, foram incluídos os lactentes que apresentavam pelo menos 3 medidas de IgE, e os seguintes critérios:

- Ausência de manifestações clínicas de atopia/alergia.
- História familiar negativa de atopia (grupo IV)
- Teste de hipersensibilidade imediata negativo aos 6 e 12 meses ou negativo aos 12 meses.
- Ausência de eosinofilia aos 6 e 12 meses (n° absoluto ≤ 700 células/mm³)
- Protoparasitológico negativo aos 6 e 12 meses

Primeiramente o conjunto de observações tirado de cada indivíduo (Total indivíduos = 32) foi usado para estimar uma curva de crescimento cúbica do indivíduo. Os coeficientes de regressão estimados após o ajuste estão na tabela 1 do ANEXO 23.

Para ser estabelecida uma curva que representa o conjunto das medidas, foram utilizados como parâmetros as médias dos coeficientes estimados em cada indivíduo (Tabela 2, ANEXO 23).

Foram calculados intervalos de confiança de 95% para a curva estimada e para os indivíduos (Tabela 3, ANEXO 23), os quais estão representados na FIGURA 25 a seguir.

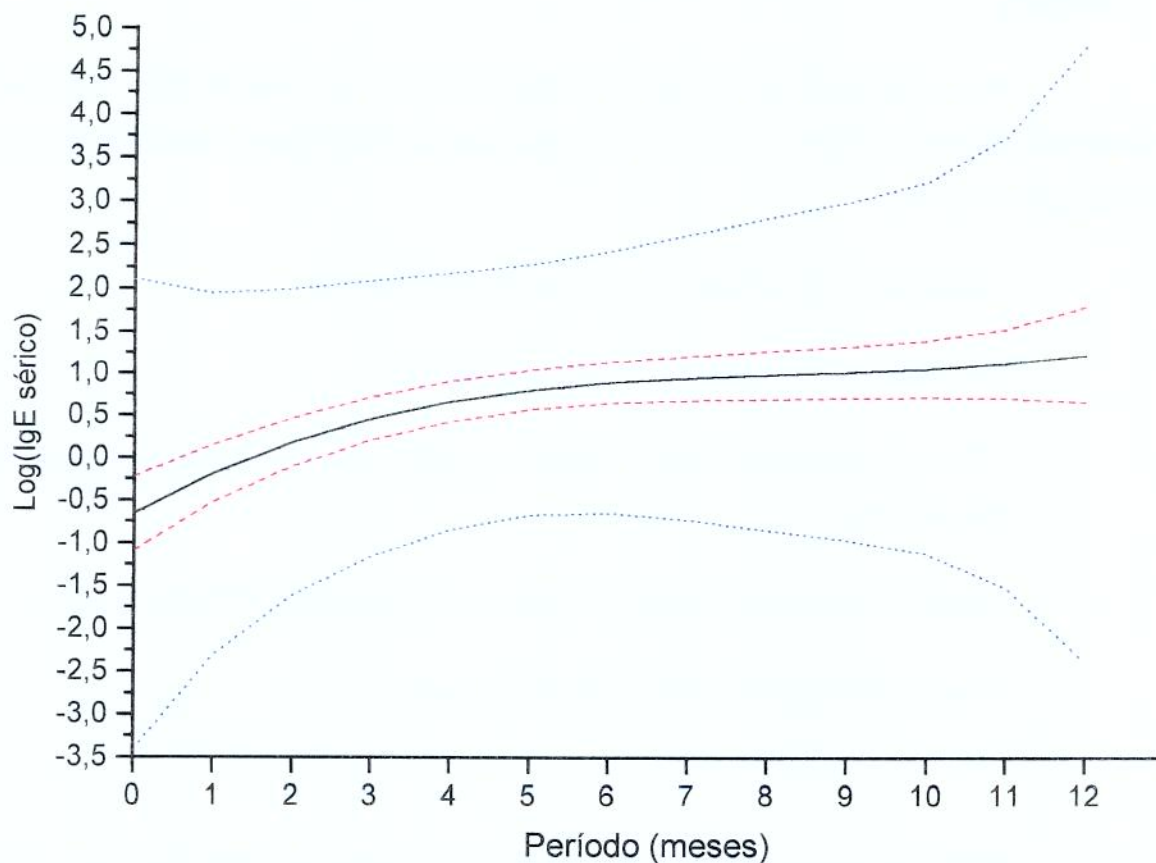


Figura 25 – Curva estimada para o Log(IgE sérico) por período (linha contínua) e intervalos de confiança de 95%. A linha tracejada é o intervalo da curva estimada e a linha pontilhada é o intervalo do indivíduo.

Os valores de IgE expressos em UI/ml da curva estimada estão representados e descritos na FIGURA 26 e TABELA 34 a seguir. A análise descritiva destes lactentes está na TABELA 4 do ANEXO 23.

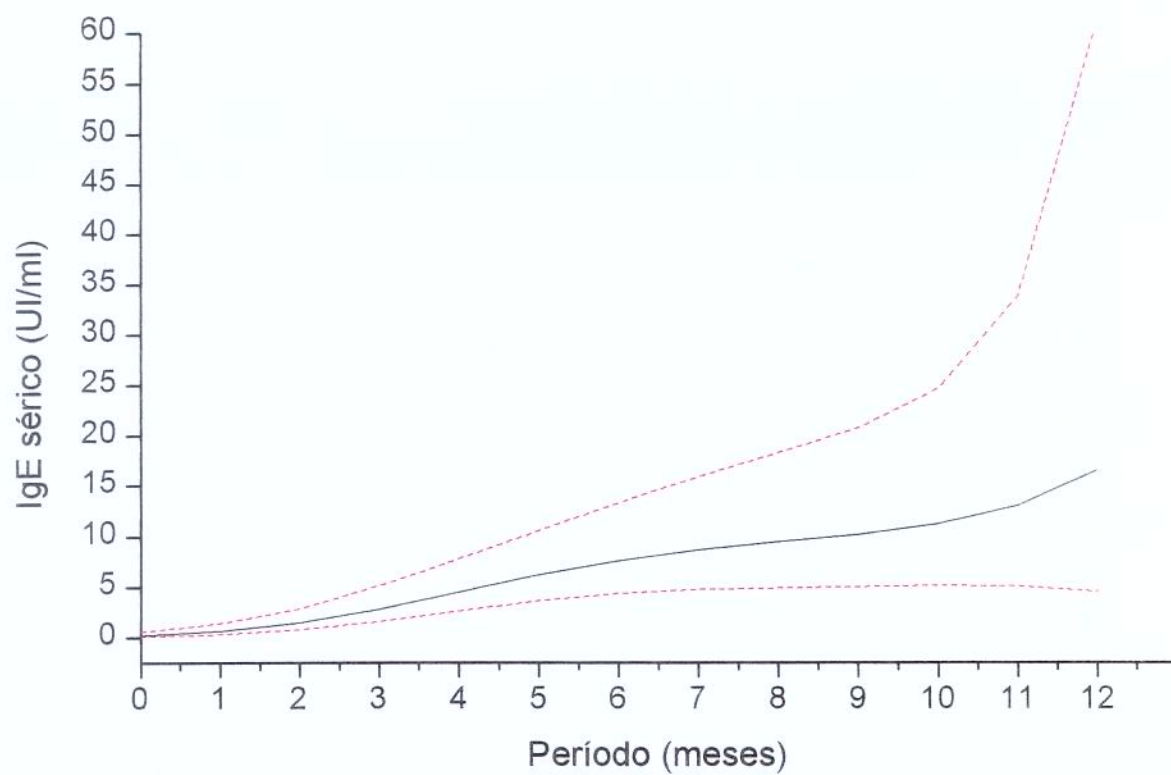


Figura 26 – Curva estimada para a medida de IgE (UI/ml) e limites de confiança para lactentes saudáveis durante o primeiro ano de vida.

Tabela 34 - Valores dos limites inferior e superior da estimativa (linhas pontilhadas no gráfico) e da estimativa (linha cheia)

Idade (Meses)	Estimativa	Limite Inferior	Limite superior
0	0,2147	0,0790	0,5837
1	0,6402	0,2965	1,3821
2	1,4957	0,7787	2,8727
3	2,8312	1,5741	5,0922
4	4,4885	2,5991	7,7514
5	6,1615	3,6116	10,5118
6	7,5713	4,3362	13,2200
7	8,6096	4,6936	15,7931
8	9,3664	4,8285	18,1693
9	10,0782	4,9264	20,6173
10	11,0878	5,0355	24,4148
11	12,8947	4,9632	33,5007
12	16,3876	4,4463	60,3993

5. DISCUSSÃO

- **Considerações iniciais**

Lactentes e crianças são indivíduos de alto risco para o desenvolvimento de atopia. Embora a sensibilização possa ocorrer em qualquer idade, os primeiros anos de vida são de particular importância, podendo resultar posteriormente em tolerância aos alérgenos, ou no desenvolvimento de atopia. Assim, neste período, programas para reduzir a sensibilização precoce (prevenção primária) são primordiais (KJELLMAN, 1998).

A identificação perinatal de recém nascidos de risco é dificultada por não ter sido ainda demonstrado na literatura, um exame laboratorial único como método de “*screening*” para atopia. Em adição, a herança genética da atopia é polimórfica, e variações em grande número de genes conferem variabilidade da resposta individual à produção de IgE. Fatores ambientais podem também influenciar a penetrância e expressão do fenótipo atópico.

Apesar da complexidade e variabilidade clínica da doença atópica, o conhecimento das interações genéticas e ambientais é importante para novas abordagens terapêuticas futuras. Neste contexto, o acompanhamento das manifestações atópicas a partir do nascimento torna-se fundamental, possibilitando a detecção destas interações e contribuindo para ampliar as informações existentes.

- **Manifestações clínicas dos lactentes**

Rinite alérgica e asma alérgica (extrínseca), são as manifestações mais comuns da atopia após exposição a alérgenos ambientais. Dermatite atópica e gastroenteropatia alérgica são menos comuns, sendo a dermatite atópica frequentemente a manifestação clínica inicial, durante os primeiros meses de vida (TERR, 1994). As manifestações atópicas variam com a idade. A partir dos 2 anos de idade, a prevalência de sintomas respiratórios aumenta, geralmente iniciando-se com asma e após rinoconjuntivite, alcançando valores altos de prevalência aos 5 anos. Atopia pode também ser assintomática, pois o fato de um indivíduo ser sensibilizado, não significa necessariamente aparecimento imediato de sintomas (BJORKSTÉN, 1997).

Devido a estas variabilidades na caracterização dos sintomas atópicos em lactentes, a divisão dos grupos neste estudo, foi realizada em manifestações de atopia e alergia. Utilizou-se o termo alergia quando não foi possível excluir outros mecanismos imunológicos envolvidos (não mediados por IgE), existindo probabilidade do lactente ser atópico. Esta classificação foi semelhante à utilizada em outros trabalhos prospectivos, os quais avaliaram a sintomatologia em “evidência de atopia” e “provável atopia” (sintomas típicos, mas não registrados nos prontuários médicos, sintomas de curta duração e sintomas isolados de urticária ou gastrointestinais) (CRONER *et al*, 1982; KJELLMAN & CRONER, 1984; CRONER & KJELLMAN, 1990; BERGMANN *et al*, 1997).

Na casuística estudada (115 lactentes), 33 lactentes (29%) foram caracterizados com manifestações de atopia. Entre as manifestações clínicas apresentadas, sibilância foi a mais frequente, 30/33 (91%), alergia às proteínas do leite de vaca em 2 lactentes e dermatite atópica em um lactente, apesar de ocorrência elevada no primeiro ano de vida, descrita em outros trabalhos prospectivos (CRONER *et al*, 1982; BERGMANN *et al*, 1997).

Os lactentes do grupo alérgico 12/115 (10%), apresentaram outras manifestações clínicas, não caracterizadas como atópicas, porém poderão apresentar manifestações de atopia posteriormente. Pode ser observado que a curva dos níveis séricos de IgE deste grupo apresenta valores superiores ao grupo sem sintomatologia. Estas informações demonstram a dificuldade em diagnosticar atopia nesta faixa etária, que pode ocorrer devido a diferenças genotípicas e ambientais existentes na população analisada, influenciando o fenótipo atópico. (OBER, 1997)

Apesar do número elevado de lactentes que apresentaram episódios de sibilância, estes podem ser transitórios. Doença do trato respiratório inferior associado a sibilância é muito comum na infância, ocorrendo em 30% dos lactentes durante o primeiro ano de vida, e em 70% dos casos está associado a infecção viral documentada. Porém, somente um terço destes lactentes (30%) desenvolverão asma e dois terços (70%) apresentam chiado transitório, o qual cessa no segundo ou terceiro ano de vida. (MARTINEZ *et al*, 1995b).

Lactentes com chiado transitório e chiado persistente (asmáticos no futuro) desenvolvem manifestações clínicas sob diferentes condições. Em estudo prospectivo realizado em 700 lactentes, foi encontrada relação linear direta entre níveis da IgE de cordão e eczema durante o primeiro ano de vida, mas sem relação com doença do trato respiratório inferior associado a chiado (DTRI). (HALONEN et al, 1992). Posteriormente, os mesmos autores observaram que DTRI associado a chiado durante o terceiro ano de vida estava associada com níveis elevados de IgE de cordão, sugerindo que episódios de chiado nos primeiros dois anos de vida não são manifestações precoces de predisposição alérgica, ocorrendo por outros mecanismos, não mediados por IgE. (HALONEN et al, 1993). Uma das causas pode ser um desenvolvimento anormal do pulmão e em decorrência, função pulmonar reduzida. A remissão dos sintomas ocorreria de acordo com o crescimento e desenvolvimento pulmonar. O grupo com chiado persistente é geneticamente predisposto a ter altos níveis de IgE e sensibilização precoce aos aero - alérgenos. (MARTINEZ, 1995b; MARTINEZ & HELMS, 1998)

Os lactentes com chiado recidivante em nosso trabalho, apresentaram níveis de IgE elevados em todos os períodos do seguimento, estatisticamente diferentes do grupo sem sintomatologia. Conforme a literatura, somente uma porcentagem pequena desta grupo desenvolverá asma, porém diferentemente do grupo de “Children`s Respiratory Study in Tucson”, houve relação entre chiado e altos níveis de IgE desde o nascimento em todos os lactentes, mesmo nos lactentes que terão chiado transitório.

O que nos parece e decorre da interpretação dos resultados encontrados no presente trabalho é que o mecanismo envolvido na sibilância que se inicia no primeiro ano de vida pode ser mediado por IgE nos dois grupos (sibiladores precoces e os sibiladores persistentes), porém em alguns casos a resposta imunológica pode ser mais exacerbada e persistente, em decorrência de mecanismos genéticos e exposição ambiental. Outros estudos são necessários para investigar e confirmar estas hipóteses.

- **Níveis de IgE total e valor preditivo para o desenvolvimento de atopia**

A curva do níveis médios de IgE total obtida, mostra um aumento dos valores de acordo com a idade, independente da sintomatologia clínica, conforme a literatura

NASPITZ, 1996; OWBY, 1998). Isto acontece porque a produção da IgE contra alérgenos ocorre em todos os lactentes, atópicos ou não atópicos, existindo porém, uma diferença quantitativa, de acordo com o tipo e predomínio de resposta imunológica das células T (HOLT, 1997). Em nossa casuística, pode ser observado nitidamente esta diferença quantitativa de IgE desde o nascimento, entre os grupos A e NA. A curva realizada por LINDBERG & ARROYAVE (1986), também mostra a diferença dos níveis de IgE em lactentes alérgicos e não alérgicos, a partir de 1 ano de idade até a adolescência.

Nas idades de 6 a 9 meses a curva de IgE total apresenta um platô, não sendo encontrado diferença estatística nos níveis de IgE neste intervalo. ORGEL *et al* (1975) encontrou este platô entre 1 e 2 meses. Estes resultados podem ser devido a diferenças genéticas e ambientais das populações estudadas, que podem interferir no período de sensibilização.

A produção precoce da IgE foi demonstrada em vários trabalhos, os quais encontraram resposta de células T a um alérgeno específico em sangue fetal e de cordão umbilical. SZEPEFALUSI, NENTWICH, GERSTMAYR (1997), documentaram resposta proliferativa de células mononucleares em sangue de cordão a proteínas do leite de vaca. Estas respostas podem refletir maturação do sistema imunológico e não estarem relacionadas ao desenvolvimento subsequente de atopia. Outra possível explicação para a produção precoce de IgE em atópicos, seria a síntese policlonal espontânea, indicando falta de supressão imunológica. (BJORKSTÉN, KJELLMAN, ZEIGER, 1998).

Apesar dos níveis de IgE ao nascimento serem baixos, devido a baixa sensibilização fetal, métodos laboratoriais mais sensíveis (como o PRIST), permitiram detectar níveis abaixo de 0,5UI/ml (ZEIGER, 1985). Assim, houve um interesse na utilização dos níveis de IgE de cordão como método de *screening* para prever o aparecimento de atopia, porém estudos prospectivos recentes, a partir da década de 90, encontraram baixa sensibilidade e valor preditivo para a IgE em sangue de cordão umbilical.

Esta diferença entre os resultados iniciais e os trabalhos mais recentes, pode ser devida a vários fatores: diferenças populacionais, tempo utilizado no seguimento dos lactentes, critérios usados para definir atopia, método laboratorial utilizado para a dosagem de IgE, sistemática para obtenção e registro das informações clínicas apresentadas, metodologia estatística utilizada para definir o valor de *cut-off* da IgE.

Nos trabalhos iniciais realizados na Suécia, favoráveis à IgE de cordão umbilical como preditor de atopia (CRONER *et al*, 1982; KJELLMAN & CRONER, 1984; CRONER & KJELLMAN, 1990), foi utilizado para a dosagem de IgE o radioimunoensaio (PRIST), método que detecta níveis baixos desta imunoglobulina. O seguimento foi prospectivo, porém em alguns períodos, a metodologia utilizada para obter as informações sobre atopia, foi realizada com questionários enviados aos pais, os quais podem não conter respostas fidedignas, interferindo na análise posterior. Em relação ao método estatístico usado para estabelecer o ponto de corte para a IgE em sangue de cordão, os autores basearam-se na média geométrica mais 2 DP, valor obtido de trabalho anterior com lactentes saudáveis. Outros autores utilizaram a média geométrica mais 1 DP. Mudanças no ponto de corte podem interferir nos valores de sensibilidade obtidos.

Este trabalho, o estudo foi prospectivo, com exames clínicos periódicos, para registrar com maior precisão as informações. Foi utilizado ensaio imunoenzimático para as dosagens da IgE, o qual também detecta níveis baixos desta imunoglobulina. Os pontos de cortes para a IgE foram obtidos através da curva ROC, que é um método acurado para obtenção deste valor, pois apresenta o ponto de melhor sensibilidade e especificidade para a população em estudo (FLETCHER *et al*, 1988). Mesmo com esta metodologia, nós também não obtivemos boa sensibilidade para níveis da IgE de cordão na predição de atopia, semelhante ao encontrado nos trabalhos recentes (HIDE *et al*, 1991; VARONIER, LACOURT, ASSIMACOPOULOS, 1991; HANSEN *et al*, 1992; ARSHAD *et al*, 1993; EIRÍKSSON *et al*, 1994; KJELLMAN, 1994; MARTINEZ *et al*, 1995; BERGMANN *et al*, 1997),

Contudo, após 12 meses os níveis de IgE apresentaram maior sensibilidade, especificidade e VP+, demonstrando o papel do ambiente influenciando a resposta imunológica e a sensibilização nos pacientes atópicos. Além do ambiente, diferenças de

maturação imunológica ao nascimento podem contribuir para a resposta aos estímulos alérgicos, sendo descritos em atópicos deficiências na maturação de células T e na produção de interferon- γ (JENMALM, 1999).

Apesar da melhor sensibilidade da IgE aos 12 meses, a sua indicação como teste de *screening*, permanece questionável, porque para um exame ter um bom valor preditivo, é necessário apresentar também especificidade muito alta e valor preditivo positivo elevado. (BERGMANN et al, 1997; KJELLMAN, 1998).

- **Influência da história familiar no desenvolvimento de atopia e níveis de IgE**

A influência da história familiar positiva de atopia no desenvolvimento da doença atópica é descrita em vários trabalhos. (CRONER *et al*, 1982; CRONER & KJELLMAN, 1990; HIDE *et al*, 1991). Em nossa casuística, encontramos 53,5% (61/114) dos lactentes com antecedente familiar positivo, e entre estes, alta porcentagem com manifestações atópicas (34,4%; 21/61), semelhante à literatura.

Porém, no primeiro ano de vida a história familiar apresentou baixa sensibilidade na predição de atopia, pois encontramos grande número de lactentes com manifestações de atopia, que apresentaram história familiar negativa (34,4%; 11/32). Outros trabalhos também encontraram baixa sensibilidade da história familiar na predição de atopia (HIDE *et al*, 1991; BERGMANN et al, 1997). Estes resultados decorrem de análises realizadas em trabalhos prospectivos durante o primeiro ou segundo ano de vida. Para outras faixas etárias a história familiar pode ser um bom método para predizer o risco de atopia. CRONER & KJELLMAN (1990), encontraram maior risco de atopia em crianças acompanhadas até os 11 anos, quando apresentavam pais atópicos.

Vários estudos relataram associação entre níveis elevados de IgE de cordão e história familiar de atopia, especialmente atopia materna (CRONER *et al*, 1982; MAGNUSSON, 1988; BERGMAN *et al*, 1995). Neste trabalho, esta associação não foi encontrada para níveis de IgE em sangue de cordão e aos 12 meses, mesmo quando a análise foi realizada separadamente com os 4 grupos, definidos de acordo com o antecedente familiar de atopia materno e/ou em outros familiares. Estes resultados

discordantes podem ser em decorrência da maioria dos estudos terem incluído somente pais e/ou irmãos na história familiar de atopia. Neste trabalho foi também considerada história de atopia em avós. Não foi realizada a análise incluindo somente a mãe ou pai, porque a amostra seria de tamanho pequeno. Outra hipótese seria a influência favorável da exposição ambiental, levando a baixa sensibilização neste período, mesmo em lactentes com antecedente familiar positivo.

- **Influência do sexo e raça sobre os níveis de IgE**

Alguns estudos evidenciaram que diferenças genéticas ligadas ao cromossomo sexual e a raça podem influenciar os níveis da IgE. Lactentes do sexo masculino podem ter níveis mais elevados de IgE (CRONER *et al.*, 1982; HALONEN *et al.*, 1991; HANSEN *et al.*, 1992a) e maior incidência de atopia, com relevância para asma (ARSHAD, STEVENS, HIDE, 1993; TARIQ *et al.*, 1998). Resultados similares foram relatados para raça negra, em comparação à caucasiana. (GRUNDBACHER & MASSIE, 1985; HAUS *et al.*, 1988). Aos 12 meses nossos resultados foram concordantes com a literatura, demonstrando predisposição genética e maior sensibilização nos lactentes atópicos do sexo masculino ou da raça negra.

O fato de não ter sido evidenciado estes resultados em sangue de cordão umbilical, diferentemente de outros trabalhos (KIMPEN *et al.*, 1989, BERGMANN *et al.*, 1995), pode decorrer da reduzida exposição ambiental ao nascimento, ou diferenças genéticas entre as populações.

- **Influência do tempo de amamentação sobre os níveis de IgE**

O leite humano reduz a incidência e morbidade relacionada às infecções e a alergia às proteínas do leite de vaca, decorrente da proteção passiva contra alérgenos e bactérias, através da IgA secretória e outros fatores protetores. (HANSON *et al.*, 1985). Porém não existe um consenso na literatura em relação à redução da sensibilização durante o período de aleitamento materno.

Os resultados deste trabalho sugerem um papel protetor do leite materno, para os lactentes amamentados por período maior ou igual a 6 meses, provavelmente em decorrência da introdução tardia de outros alimentos na dieta. Para os lactentes A que foram amamentados por período inferior a 6 meses, foi observado sensibilização às proteínas do leite de vaca em 3 lactentes (2 classe 1 e 1 classe 2), indicando que os níveis mais elevados da IgE neste grupo são decorrentes de sensibilização a outros alérgenos.

Outros estudos prospectivos mostraram que o aleitamento materno por período de 3 a 6 meses, pode reduzir a incidência de atopia e os níveis de IgE (BUSINCO *et al*, 1983; CHANDRA *et al*, 1985; HALKEN *et al*, 1991; BUONOCORE *et al*, 1992). Entretanto, alguns trabalhos contradizem essas afirmações, não encontrando este efeito benéfico do leite materno (GORDON *et al*, 1982, JUVONEN *et al*, 1996). No trabalho de ROWNTREE *et al* (1985), houve maior prevalência de testes cutâneos positivos para proteínas do leite de vaca e ovo, em lactentes amamentados por período maior que 3 meses. Os autores sugeriram que estas crianças foram mais expostas à proteínas alimentares provenientes do leite materno. Deste modo, medidas preventivas ambientais e dietéticas (materna e para o lactente), podem ser relevantes para obter o efeito benéfico da amamentação em relação a incidência de atopia (MARINI *et al*, 1996).

O assunto permanece ainda controverso, devido a etiologia da atopia ser multifatorial, com influências ambientais, genéticas e alimentares. (VANDENPLAS, 1997).

- **Influência da renda familiar e mês do nascimento sobre os níveis de IgE**

O nível sócio econômico tem influência na prevalência de atopia. Alguns autores encontraram maior incidência de asma e rinite, em crianças de famílias com baixo nível sócio-econômico (BISGAARD, DALGAARD, NYBOE, 1987; ARSHAD *et al*, 1992; ARSHAD, STEVENS, HIDE, 1993; TARIQ *et al*, 1998). Outros autores relataram maior incidência de asma grave em adultos de classe social baixa (LITTLEJOHNS & MACDONALD, 1993). Em nosso estudo, lactentes A, os quais desenvolveram chiado recidivante como manifestação clínica predominante, apresentaram níveis elevados de IgE (cordão e aos 12 meses) quando a renda familiar era baixa. Fatores que podem estar associados a estes resultados são o tipo de alimentação e o ambiente intra-domiciliar,

uso de inseticidas. Assim, é possível que estas crianças estejam mais expostas e sensibilizadas aos aeroalérgenos, os quais são em grande parte responsáveis pela hiperreatividade brônquica e asma.

Os trabalhos com resultados discordantes, atribuem o estilo de vida Ocidental, como responsável pela alta incidência de atopia, quando o nível social dos pais é elevado (FORASTIERE *et al*, 1997; HEINRICH *et al*, 1998). Existem muitas variáveis que podem estar associadas a classe social e serem responsáveis pelas diferenças entre os estudos, como variações climáticas e culturais entre os países.

As variações sazonais existentes foram analisadas em relação aos níveis de IgE ao nascimento. Neste trabalho, valores elevados de IgE foram encontrados nos meses de Outono (Março, Abril, Maio), embora não estatisticamente significativos. A diferença de variação observada em outros trabalhos, nos meses da Primavera (KIMPEN *et al*, 1987; HALONEN *et al*, 1991; HANSEN *et al*, 1992^a), demonstram que o mês de nascimento pode influenciar na sensibilização, porém isto ocorre em períodos diferentes do ano, de acordo com a variabilidade climática de cada país.

- **Influência de fatores ambientais sobre os níveis de IgE**

No último século, mudanças no ambiente intra domiciliar contribuíram para o aumento da prevalência de atopia, principalmente rinite e asma (PLATTS-MILLS, 1996). O autor destaca que uma destas mudanças foi a utilização em muitos países, de aquecedor central nas residências, levando à redução da ventilação no ambiente e aumento da umidade.

YANG *et al* (1998) estudaram alguns destes fatores de risco ambientais (uso de ar condicionado, purificador de ar, inseticidas, presença de fumantes, umidade, plantas, animais de pelúcia, carpetes) em 86 crianças asmáticas e 86 sem sintomas de atopia. Os autores encontraram que a presença de umidade no domicílio foi fator significativamente associado com asma.

Em nosso trabalho, a presença de umidade no domicílio foi relacionada com níveis de IgE mais elevados nos lactentes A, em comparação aos NA, somente para valores em sangue de cordão umbilical. A medida da umidade foi subjetiva, através de questionário aos acompanhantes. Para conclusões objetivas seria necessário maior casuística e determinar concentrações de fungos no ambiente.

Na presença de animais ou plantas no interior da moradia, encontramos níveis de IgE aos 12 meses, mais elevados nos lactentes A, em relação aos NA. Como não foi realizado dosagem de IgE específica para epitélio de cão e gato, não pode ser constatado sensibilização específica a estes alérgenos. No entanto, a relação entre presença de animais e sensibilização é comprovada na literatura. No estudo de WAHN *et al* (1997), foi determinado os níveis dos principais alérgenos dos ácaros (Der p 1 e Der f 1) e epitélio de gato (Fel d 1), no interior do domicílio e a relação com a sensibilização em uma coorte de 1314 crianças. Os níveis médios de ambos os alérgenos foram maiores em crianças sensibilizadas, em relação às não sensibilizadas, demonstrando uma relação dose resposta para estes alérgenos intra domiciliares.

Não foi observado associação entre tabagismo materno durante a gestação e níveis de IgE de cordão, como em muitos outros trabalhos (ORYSZCZYN *et al*, 1991; HALONEN *et al*, 1991; OWNBY, JOHNSON, PETERSON, 1991; RIVAS *et al*, 1994). Porém, diferentemente destes estudos, a casuística obtida neste trabalho, foi pequena para esta análise. Não existe ainda um consenso na literatura sobre o assunto, pois alguns autores encontraram associação positiva entre níveis de IgE de cordão e tabagismo materno durante a gestação (MAGNUSSON, 1986; ARSHAD *et al*, 1992).

Muitos estudos são concordantes e mostraram associação significativa entre fumante passivo e o desenvolvimento de asma na infância. HALKEN *et al* (1991) estudaram a relação entre fatores ambientais e desenvolvimento de chiado recorrente em 276 lactentes acompanhadas até os 18 meses. Houve correlação significativa entre a exposição diária à fumaça de cigarro e chiado recidivante. Em outro trabalho, EL-NAWAWY, *et al* (1996) encontraram frequência de infecções respiratórias e níveis significativamente elevados de IgE, IL-4 e eosinófilos em crianças de pais fumantes, em relação ao grupo controle. STRACHAN & COOK (1998), através de meta análise,

demonstraram que o tabagismo dos pais, aumenta o risco de doença do trato respiratório inferior em crianças durante os três primeiros anos de vida.

Em nossa casuística, não houve diferença significativa entre os níveis de IgE de lactentes A e NA, quando havia presença de fumante no domicílio. Este resultado pode ser decorrente de não ter sido incluído no protocolo inicial alguns fatores que interferem na análise, como o grau de parentesco do indivíduo tabagista, hábito de fumar no interior da casa e número de cigarros/dia.

Não foi possível analisar a influência da permanência em creche na sensibilização, em decorrência de somente 2 lactentes terem freqüentado berçário ou creche no período estudado.

- **IgE específica**

As concentrações da IgE específica variam com a idade, com o grau e o tempo de exposição aos alérgenos. Os níveis são mais elevados em crianças em idade escolar e adultos jovens, e podem ser de difícil detecção em lactentes devido às baixas concentrações de IgE total neste período (OWNBY, 1998). Devido a estes fatores, foi utilizado neste trabalho metodologia de alta sensibilidade, com maior período de incubação do soro com a fase sólida, permitindo detectar o valor de 0,5 SU/ml como *cut-off* para um resultado positivo.

A idade para ocorrer sensibilização aos alérgenos alimentares e inalantes difere nos trabalhos da literatura. HATTEVIG *et al* (1984) encontraram presença de IgE específica para clara de ovo, leite de vaca e soja precocemente (aos 3 meses), em 86 crianças acompanhadas até os 4 anos de idade. Clara de ovo foi mais sensibilizante em relação às proteínas do leite de vaca, sendo constatada sensibilização mesmo antes da introdução deste alimento na dieta.

Posteriormente, HATTEVIG *et al* (1993), continuaram o seguimento prospectivo em 84 lactentes até os 12 anos, e encontraram resposta de IgE específica bifásica para os alérgenos da clara de ovo e do leite de vaca, com um pico aos 8 meses e níveis mais elevados nos lactentes atópicos e, após, houve redução dos valores nos dois

grupos de lactentes (atópicos e não atópicos). Contrariamente, LANDAU (1996), encontrou diminuição dos níveis de IgE produzidos contra estes alérgenos ingeridos, somente em lactentes não atópicos. Segundo o autor, nos atópicos os níveis são mais elevados e podem persistir por longos períodos.

Para os alérgenos inalantes, HATTEVIG *et al* (1993) detectaram IgE específica somente a partir de 2 anos idade, com níveis elevados transitórios nos lactentes não atópicos e persistentes nos atópicos. Os autores concluíram que houve sensibilização precoce e subsequente tolerância para clara de ovo e leite de vaca, enquanto a resposta aos alérgenos inalantes foi tardia e persistente.

Em nossa casuística, houve sensibilização precoce (aos 6 meses) nos três grupos de lactentes, mesmo para os alérgenos inalantes, diferindo da literatura, onde, a maioria dos autores relata a presença de IgE para inalantes a partir de 2 anos. Entre os lactentes atópicos, aproximadamente 20% aos 6 meses e 30% aos 12 meses, apresentaram IgE específica positiva para um dos alérgenos (poeira, *D. pteronyssinus*, *D. farinae*). No trabalho de DUFF *et al* (1993), foi detectado IgE específico para alérgenos inalantes somente em dois lactentes (9%) aos 22 meses, os quais apresentaram chiado recorrente, e em nenhum lactente do grupo sem sintomatologia. Nossos resultados demonstram que sensibilização aos alérgenos inalantes pode ocorrer no primeiro ano de vida. A metodologia empregada na maioria dos trabalhos permitiu detectar níveis baixos de IgE específica. Portanto, de acordo com a população estudada, diferenças genéticas e ambientais devem interferir nos resultados.

No presente estudo, nos dois grupos de lactentes (A e NA), não houve redução dos valores de IgE para os alérgenos alimentares testados durante o primeiro ano vida. Trabalhos prospectivos por período prolongado encontraram que existe redução destes valores a partir de 8 meses de idade, diminuindo progressivamente ao longo dos anos (HATTEVIG *et al*, 1987, HATTEVIG *et al*, 1993; KULIG *et al*, 1999). Estes fatos sustentam a evidência de que a resposta imune depende do local de apresentação antigênica.

Semelhante aos outros estudos citados, os níveis de IgE específica permaneceram mais elevados nos lactentes A em relação aos NA, com significância estatística aos 12 meses, exceto para poeira e proteínas específicas do leite de vaca. Estes resultados confirmam a diferença encontrada entre os níveis de IgE total no grupos A e NA, com maior sensibilização aos alérgenos no grupo A aos 12 meses, evidenciando a importância do tempo de exposição aos alérgenos na resposta imune.

Muitos autores encontraram que a sensibilização para clara de ovo aumentaria o risco do desenvolvimento posterior de atopia (SIGURS *et al*, 1994; HATTEVIG *et al*, 1987). KULIG *et al* (1999) em estudo prospectivo da sensibilização durante os primeiros 6 anos de vida, concluíram que o marcador sorológico precoce para atopia é IgE específica para ovo, e em seguida leite de vaca.

Em nosso trabalho, entre os alérgenos alimentares estudados, foi encontrado maior frequência de IgE específica positiva para leite de vaca (39 lactentes aos 6 meses e 46 aos 12 meses), com valores elevados aos 12 meses em relação aos 6 meses, nos lactentes A. Houve menor prevalência à sensibilização para clara de ovo (21 lactentes aos 6 e 29 aos 12 meses), porém entre esses, 57% e 45% apresentaram manifestações de atopia durante o primeiro ano de vida.

No trabalho de SIGURS *et al* (1994), IgE específica para clara de ovo foi detectada em 46 lactentes durante o primeiro ou segundo ano de vida. Entre estes, 57% desenvolveram anticorpos IgE para alérgenos inalantes nos 2 anos posteriores de vida. De acordo com estes autores, a sensibilização aos alérgenos alimentares está geralmente associada ao aparecimento posterior de resposta IgE específica aos alérgenos inalantes. NICKEL *et al* (1997), encontraram que a presença de IgE específica para proteínas de ovo aos 12 meses, foi um dos fatores de risco à sensibilização aos alérgenos inalantes.

Em nossos resultados, pudemos verificar que muitos lactentes com IgE específica positiva para clara de ovo, também apresentaram IgE para pelo menos um dos alérgenos inalantes (15/21 aos 6 meses e 14/29 aos 12 meses). Assim, na população estudada, IgE específica à clara de ovo pode também ser fator de risco para o desenvolvimento de atopia e sensibilização aos alérgenos inalantes. Para validação e

confirmação destes resultados, é necessário seguimento prospectivo por tempo mais prolongado, devido à dificuldade de realizar o diagnóstico precoce de atopia, e pelo fato da sensibilização aos inalantes, ser relevante a partir do primeiro ou segundo ano de vida.

A utilização de dieta de exclusão para estes alérgenos alimentares, pode prevenir o desenvolvimento de alergia alimentar, porém não tem sido comprovada como medida efetiva para evitar a sensibilização aos alérgenos inalantes (NICKEL *et al*, 1997).

Entre os pacientes com IgE específica positiva para leite de vaca, 2 lactentes apresentaram sintomatologia clínica de alergia às proteínas do leite de vaca, com níveis de IgE elevados (14,6 SU/ml e 4,86 SU/ml – classe 2, aos 6 meses ; 80,93 SU/ml e 20,68 SU/ML – classe 3, aos 12 meses). Mesmo no grupo de lactentes assintomáticos, foi encontrado IgE específica positiva classe 2 para leite de vaca, e também para algumas proteínas específicas do leite. Estes resultados são concordantes com o trabalho de MANCINI *et al* (1992).

Deve ser ressaltado que os indivíduos com alergia ao leite de vaca, tem IgE específica elevada (acima da classe 2). SAMPSON & DEBORAH (1997) realizaram estudo placebo-controlado, duplo/cego em crianças e adolescentes, e verificaram os valores de IgE específica a alimentos, que resultam em teste positivo de provocação oral, com valor preditivo positivo e negativo maior que 95% e 90% respectivamente. Para leite de vaca, o nível encontrado foi elevado ≥ 32 KU/l (classe 4). Os autores também encontraram valores elevados de sensibilidade (96%-100%) e valor preditivo negativo, para IgE específica e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata, porém baixa especificidade e valor preditivo positivo. O VP + da IgE específica foi inferior em relação ao teste cutâneo. Assim, existem resultados “falsos positivos”, porém quando são negativos, auxiliam a excluir o alérgeno como desencadeante da sintomatologia.

Os exames *in vitro* para dosagem da IgE específica devem ser analisados atenciosamente, considerando-se a porcentagem de resultados falsos positivos, o nível sérico que está relacionado à sintomatologia clínica e é indicativo de exclusão do alérgeno, além do alto custo do exame.

- **Relação entre IgE específica, IgE total e teste cutâneo de hipersensibilidade imediata**

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata (TCHI) são universalmente aceitos como técnica rápida e acurada para demonstrar a presença de IgE específica (ZEIGER, 1985). Alguns estudos encontraram teste cutâneo positivo a alérgenos alimentares e inalantes em lactentes de pais atópicos, com frequência entre 24% a 30%, no período de 12 a 20 meses de vida. (COGSWELL *et al*, 1982; VAN ASPEREN *et al*, 1984). A reatividade cutânea aos alérgenos foi observada em ordem decrescente para proteínas do ovo, poeira, leite de vaca e trigo.

Os resultados indicam que a maioria dos lactentes de risco para o desenvolvimento de IgE específica para alimentos, tem este estímulo imunológico durante o primeiro ano de vida. Existe relação direta entre teste cutâneo positivo para alimentos e hipersensibilidade alimentar, nos primeiros anos de vida. FERRARI & ROSÁRIO (1999) constataram testes cutâneos positivos ao leite de vaca em 92% das crianças (entre 5 meses e 6 anos), com reações alérgicas à ingestão de leite de vaca. No entanto, para os alérgenos inalantes não foi constatado relação com asma ou rinite durante os primeiros 20 meses de idade. Os testes cutâneos para estes alérgenos apresentam maior frequência de exames positivos a partir dos 2 anos (ZEIGER, 1985).

Nos lactentes estudados neste trabalho, foi realizado teste cutâneo somente para alérgenos inalantes. Conforme a literatura, encontramos reduzido número de lactentes com teste positivo (10% aos 6 meses e 15% aos 12 meses). Também não foi encontrado concordância com IgE específica para os mesmos alérgenos, bem como para os exames realizados nas mães dos lactentes do nosso trabalho (teste cutâneo *versus* IgE específica para ácaros D1 e D2). Alguns estudos verificaram que em crianças abaixo de 3 anos os testes cutâneos apresentam baixa positividade, não correlacionando com a IgE específica (WOOLCOOK, 1976; CHIPPS *et al*, 1978).

Para crianças em idade escolar, SCHUETZE *et al* (1999) encontraram resultados concordantes entre *prick* teste e IgE específica para ácaros (*D. pteronyssinus* e *D. farinae*). A discordância entre os resultados, pode ser decorrente da idade e da qualidade e padronização dos alérgenos usados em ambos os testes (OWNBY, 1998; BOUSQUET & MICHEL, 1998).

Não houve correlação significativa entre níveis de IgE total e IgE específica, nos exames maternos e dos lactentes. Isto indica que valores baixos de IgE total, não excluem a possibilidade de níveis elevados de IgE específica. Da mesma maneira, no trabalho de TANG & WU (1989) realizado em crianças asmáticas, não houve correlação significativa entre a concentração da IgE total e IgE específica para ácaros, epitélio de cão, fungos, pólen e gramíneas.

- **Níveis de IgE em lactentes saudáveis no primeiro ano de vida**

Os níveis de IgE total apresentam variação ampla de acordo com a idade (KJELLMAN, JOHANSSON, ROTH, 1972; ORGEL *et al*, 1975; KLINK *et al*, 1990). Devido a este fato, associado à dificuldade de diagnosticar atopia no primeiro ano de vida, houve interesse em realizar uma curva dos níveis séricos para lactentes saudáveis, nesta faixa etária. No Brasil, existem poucos trabalhos sobre este assunto. MANCINI, SOLÉ, NASPITZ, (1996) realizaram dosagens de IgE em 181 lactentes, 17 neonatos e 164 lactentes entre 1 e 12 meses, eutróficos, sem antecedentes pessoais, familiares de atopia e ausência de manifestações atópicas durante o seguimento. Encontraram concentrações baixas ao nascimento, as quais elevaram-se rapidamente até o sexto mês. Não houve influência do sexo ou raça nos períodos estudados.

Durante o seguimento, obtivemos grande número de lactentes sem sintomatologia (NA =70). Entre este grupo, foram excluídos os lactentes com história familiar positiva de atopia, TCHI positivo, eosinofilia, protoparasitológico positivo, fatores que podem estar relacionados ao desenvolvimento posterior de atopia. Obtivemos 146 dosagens de IgE, de 32 lactentes, nos diferentes períodos estudados. Em adição, deve ser também ressaltado que os valores sequenciais foram sempre do mesmo lactente, acompanhado desde o nascimento, exposto individualmente às mesmas variações ambientais. Esta metodologia é diferente do trabalho de MANCINI, SOLÉ, NASPITZ (1996), os quais incluíram no estudo lactentes diferentes em cada faixa etária, provenientes de diferentes influências ambientais. A metodologia utilizada no presente estudo nos parece ser a primeira realizada em nosso país. Portanto, poderá ser útil como referência para os valores normais de IgE no primeiro ano de vida, em nossa população.

- **Considerações finais**

“No primeiro ano de vida, o diagnóstico de manifestações atópicas, com exceção da dermatite atópica, é uma arte e de difícil confirmação” (PEDERSEN & WARNER, 1997)

Ao final deste trabalho pudemos constatar a veracidade desta afirmação. Nesta faixa etária, as manifestações clínicas podem não ser exclusivas de atopia. A dosagem sérica da IgE total auxiliou o diagnóstico preditivo de atopia aos 12 meses, e portanto, não esta indicada como exame de *screening* nos primeiros meses de vida. A dosagem da IgE específica aos 6 e 12 meses foi útil no diagnóstico de alergia alimentar, porém foi demonstrada sensibilização significativa aos 12 meses, com resposta mais baixa para os alérgenos inalantes. Reduzido número de lactentes apresentaram TCHI positivo para alérgenos inalantes no período estudado.

Em decorrência destes fatos, a história clínica e exame físico são preponderantes e devem ser rigorosamente averiguados nos lactentes. Antes de requisitar um exame laboratorial para auxiliar o diagnóstico de atopia, é importante para o clínico considerar: a idade do paciente, o custo do exame e o seu conhecimento sobre a interpretação do resultado.

Estas restrições encontradas para o diagnóstico de atopia durante o primeiro ano de vida, estimulam o interesse pelo estudo de estratégias futuras de prevenção primária, baseadas no conhecimento do mecanismo de tolerância e sensibilização imunológica, com descobertas de mecanismos que levariam à modulação da resposta imune para Th-1, evitando a sensibilização.

6. CONCLUSÕES

O seguimento prospectivo clínico-laboratorial de lactentes deste estudo durante o primeiro ano de vida, permitiu constatar:

I) Níveis da IgE total:

1. Os níveis da IgE em sangue de cordão umbilical, aos 3, 6, 9 e 12 meses, foram mais elevados nos lactentes que apresentaram manifestações de atopia, em relação aos lactentes sem sintomatologia.

2. A dosagem da IgE em sangue de cordão umbilical apresentou baixo valor preditivo no aparecimento de manifestações atópicas.

3. Aos 12 meses houve maior sensibilidade e especificidade da IgE para detecção precoce de atopia.

II) Fatores genéticos

1. A história familiar positiva de atopia apresentou sensibilidade inferior aos níveis de IgE, na predição de atopia.

2. Não houve influência da história familiar de atopia sobre os níveis da IgE, mesmo quando estes níveis foram comparados entre lactentes com e sem manifestações de atopia.

3. Lactentes do sexo masculino com manifestações de atopia, apresentaram maior sensibilização, com níveis da IgE mais elevados aos 12 meses, em relação aos lactentes sem sintomatologia.

4. Lactentes da raça negra com manifestações de atopia, apresentaram maior sensibilização, com níveis da IgE mais elevados aos 12 meses, em relação aos lactentes sem sintomatologia.

III) Fatores ambientais / Alimentares

1. Não existiu variação sazonal dos níveis da IgE em sangue de cordão umbilical.

2. Lactentes de família de baixa renda com manifestações de atopia, apresentaram níveis da IgE mais elevados, ao nascimento e aos 12 meses, em relação aos lactentes sem sintomatologia.

3. Não houve influência do tabagismo materno durante a gestação ou presença de fumantes no domicílio, sobre os níveis Da IgE em sangue de cordão umbilical e aos 12 meses, respectivamente.

4. Os níveis de IgE em sangue de cordão umbilical foram mais elevados nos lactentes com manifestações de atopia, quando havia umidade no domicílio.

5. Aos 12 meses os níveis de IgE foram mais elevados, nos lactentes com manifestações de atopia, em relação aos sem sintomatologia, quando havia presença de animais e plantas no domicílio.

6. Amamentação nos primeiros 6 meses evitou a sensibilização e o aumento nos níveis de IgE em lactentes com manifestações de atopia.

IV) IgE específica

1. Aos 12 meses, os níveis da IgE específica para clara de ovo, leite de vaca, *D. pteronyssinus*, *D. farinae* foram mais elevados nos lactentes com manifestações de atopia, em relação ao grupo sem sintomatologia.

2. Os lactentes com manifestações de atopia, apresentaram aumento dos níveis da IgE específica aos 12 meses em relação aos 6 meses, para o alérgeno leite de vaca.

3. Não houve correlação dos níveis de IgE específica e IgE total aos 12 meses para os alérgenos estudados.

V) Níveis de IgE em lactentes saudáveis

O estudo permitiu construir uma curva dos níveis séricos de IgE em lactentes saudáveis.

7. SUMMARY

The purpose of our study was to carry out a prospective follow-up of 115 newborns at term regarding clinical manifestations for atopy during the first year of life. Their IgE levels in cord blood samples, at 3, 6, 9 and 12 months of age were measured and the influence of race, sex, breast-feeding, maternal smoking, family income, month of birth, family history and personal manifestations of atopic disease were evaluated. Total serum immunoglobulin E was quantified by microparticle enzyme immunoassay (MEIA). At 6 and 12 months the specific IgE levels to cow's milk, white egg, house dust and mite were measured by immunochemiluminometric assay (CLIA). The study group consisted of 60 (52%) male neonates, 67 (58%) Caucasians and 46 (41%) Blacks and 1(1%) Japanese. In the clinical follow up, 32 (28.1%) infants developed obvious atopic disease: 29 infants presented recurrent wheezing, 2 had cow milk allergy and 1 had atopic dermatitis. Probable atopic disease developed in 12 (10.5%) infants, whereas 70 (61.4%) infants showed no manifestations. Cord blood IgE levels in infants with obvious atopic disease was higher when compared to those without atopic disease ($p=0.024$), with 70.97% of sensitivity and 46.2% of specificity. IgE levels were also significantly different up to 12 months in these groups ($p=0.0001$), when the sensitivity was 82.1% and the specificity 54.1%. At 12 months, the IgE levels were higher in infants with obvious atopy than non atopic disease in relation to male sex ($p=0.015$), black race ($p=0.009$), breast feeding for less than six months ($p=0.011$) and when the family income was less than three times the minimum wage (about US \$ 300) ($p=0.006$). There was no association between IgE levels and family history of atopy. The sensitivity, specificity and predictive positive value of the family history was 65.6%, 52.8% and 38.8% respectively. At 12 months, the specific IgE levels to cow's milk, white egg, mite were higher in infants with obvious atopy than non atopic disease. This study presented an IgE levels curve of normal children. We concluded that immune response for atopy was in a large degree influenced by environmental factors and serum IgE at 12 months was a good marker for identifying infants with risk of atopic disease in early life.

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ADAMS, J.F.; SCHÖLVINCK, E.H.; GIE, R.P.; POTTER, P.C.; BEYERS, N.; BEYERS, A.D. Decline in total serum IgE after treatment for tuberculosis. **Lancet**, **353**: 2030-2032, 1999.
- ALAWAR, B.; KALLA, S.; BJORKSTÉN, B. – Cord blood IgE levels in the United Arab Emirates. **Pediatr Allergy Immunol**, **5**: 59-61, 1994.
- ALM, J.S.; SWARTZ, J.; LILJA, G.; SCHEYNIUS, A.; PERHAGEN, G. – Atopy in children of families with an anthroposophic lifestyle. **Lancet**, **353**: 1485-1488, 1999
- ARSHAD, S.; H. - Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy. **Lancet**, **339**: 1493-1497, 1992.
- ARSHAD, S.; H.; STEVENS M.; HIDE, D.W. - The effect of genetic and environmental factors of allergic disorders at the age of two years. **Clin Exper Allergy**, **23**: 504-511, 1993.
- ATICI, A; ALTINTAS, D.; YUKSEL, B.; EVLIYAOGU, N.; EVRUKU, C.; SATAR, M.; GUNESER, S. – Do parental smoking and history of allergy influence cord-serum IgE? **Pediatr Allergy Immunol**, **6**: 213-215, 1995.
- BERGMAN, R.L.; SCHULZ, J.; GUNTHER, S.; DUDENHAUSEN, J.W.; BERGMANN, K.E.; BAUER, C.P.; DORSCH, W.; SCHMIDT, E.; LUCK, W.; LAU, S.; GRAB, T.H.; WAHN, U. – Determinations of cord-blood IgE concentrations in 6401 German neonates. **Allergy**, **50**: 65-71, 1995.
- BERGMANN, R.L.; EDENHARTER, G.; BERGMANN, K.E.; GUGGENMOOS-HOLZMANN, I.; FORSTER, J.; BAUER, C.P.; WAHN, V.; ZEPP, F.; WAHN, U. – Predictability of early atopy by cord blood-IgE and parental history. **Clin Exper Allergy**, **27**: 752-760, 1997.
- BISGAARD, H.; DALGAARD, P.; NYBOE, J. – Risk factors for wheezing during infancy. **Acta Paediatr Scand**, **76**: 719-726, 1987.

- BJÖRKSTÉN, B. - Risk factors in early childhood for the development of atopic diseases. **Allergy**, 49: 400-407, 1994.
- BJÖRKSTÉN, B. - Early immune responses to allergens. **Int Arch Allergy Immunol**, 113: 80-82, 1997.
- BJÖRKSTÉN, B.; KJELLMAN, N.I.M.; ZEIGER, R.S. - Development and prevention of allergic disease in childhood. In MIDDLETON, E.J., -- **Allergy: principles and practice**. 5.ed. Missouri, Mosby, 1998, p. 816-837, vol.II.
- BOCK, S.A. - Prospective appraisal of complaints of adverse reactions to foods in children during the first 3 years of life. **Pediatrics**, 79:683-688, 1987.
- BORRES, M.P.; ODELRAM, H.; IRANDER, K.; KJELLMAN, M.; BJORKSTÉN, B. - Peripheral blood eosinophilia in infants at 3 months of age is associated with subsequent development of atopic disease in early childhood. **J. Allergy Clin Immunol**, 95: 694-698, 1995.
- BOUSQUET, J.; MENARDO, J.L.; VIALA, J.L.; MICHEL, F.B. Predictive value of cord serum IgE determination in the development of "early-onset" atopy. **Annals of Allergy**, 51: 291-195, 1983.
- BROWN, M.A; HALONEN, M.J.; MARTINEZ, D. - Cutting the cord: is birth already too late for primary prevention of allergy? **Clin Exper Allergy**, 27: 4-6, 1997.
- BROWNER, W.S.; BLACK, D.; NEWMAN, T.B.; HULLEY, S.B. - Estimating sample size and power. In: HULLEY, S.B. & CUMMINGS, S.R. - **Designing clinical research**. Baltimore. Williams & Wilkins, 1988.
- BUONOCORE, G.; ZANI, S.; TOMASINI, B.; TRIPODI, V.; GRANO, S.; BRACCI, R. - Serum IgE concentrations in the neonatal period. **Biol neonate**, 62: 10-14, 1992.
- BURROWS, B.; MARTINEZ, F.D.; CLINE, M.G.; LEBOWITZ, M.D. - The relationship between parental and children's serum IgE and asthma. **Am J Respir Crit Care Med**, 152: 1497-1500, 1995.

- BUSINCO, L.; MARCHETTI, F.; PELLEGRINI, G. & PERLINI, R. - Predictive value of cord blood IgE levels in "at-risk" newborn babies and influence of type of feeding. **Clinical Allergy**, **13**:503-508, 1983.
- CHANDRA, R.K.; PURI, S.; CHEEMA, P.S. - Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breast-feeding in its prevention. **Clinical Allergy**, **15**: 517-522, 1985.
- CHIPPS, B.E.; TALAMO, R.C.; MELLITIS, E.D.; VALENTINE, M.D. - Immediate (IgE mediated) skin testing in the diagnosis of allergic disease. **Ann Allergy**, **41**: 211, 1978.
- COOKSON, W.O.C.; MOFFATT, M.F. - Asthma: an epidemic in the absence of infection? **Science**, **275**: 41-42, 1997.
- CRONER, S.; KJELLMAN, N.I.M. - Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels. **Pediatr Allergy Immunol**, **1**:14-20, 1990.
- CRONER, S.; KJELLMAN, N.I.M. - Predictors of atopic disease: cord blood IgE and month of birth. **Allergy**, **41**: 68-70, 1986.
- CRONER, S.; KJELLMAN, N.I.M.; ERIKSSON, B.; ROTH, A. - IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. **Arch. Dis. Child.**, **57**: 364-368, 1982.
- DAVIES, R.J.; RUSZNAK, C.; DEVALIA, J.L. Why is allergy increasing ? - environmental factors. **Clin Exper Allergy**, **28** (Suppl.6): 8-14, 1998.
- DEMOLY, P.; MICHEL, F.B.; BOUSQUET, J.; - In vivo methods for study of allergy. In: MIDDLETON, E.J., - **Allergy: principles and practice** 5.ed. St. Louis, Mosby, 1998, p.430-439. Vol I.
- DIAZ-SANCHEZ, D. - The role of diesel exhaust particles and their association hydrocarbons in the induction of allergic airway disease. **Allergy**, **52**: 52-56, 1997.

- DIAZ-SANCHEZ, D.; DOTSON, A.R.; TAKENAKA, H. Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. **J Clin Invest**, 94: 1417-1425, 1994.
- DREBORG, S.; BACKMAN, A.; BASOMBA, A. – Skin tests used in type I allergy testing. Position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. **Allergy**, 44 (suppl 10): 1, 1989.
- DUFF, A.L.; POMERANZ, E.S.; GELBER, L.E.; PRICE, W.; FARRIS, H.; HAYDEN, F.G.; PLATTS-MILLS, T.A.E.; HEYMANN, P.W. – Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. **Pediatrics**, 92: 535-540, 1993.
- EIRÍKSSON, T.H.; SIGURGEIRSSON, B.; ÁRDAL, B.; SIGFÚSSON, Á.; VALDIMARSSON, H. – Cord blood IgE levels are influenced by gestational age but do not predict allergic manifestations in infants. **Pediatr Allergy Immunol**, 5: 5-10, 1994.
- EL-NAWAWY, A.; SOLIMAN, A.T.; EL-AZZOUNI, O.; AMER, E.S.; DEMIAN, S.; EL-SAYED, M. – Effect of passive smoking on frequency of respiratory illnesses and serum immunoglobulin-E (IgE) and interleukin-4 (IL-4) concentrations in exposed children. **J. Trop Pediatrics**, 42: 166-169, 1996.
- FERGUSON, D.M.; CRANE, J.; BEASLEY, R.; HORWOOD, L.J. Perinatal factors and atopic disease in childhood. **Clin Exper Allergy**, 27: 1394-1401, 1997.
- FERRARI, F.P.; ROSÁRIO-FILHO, N.A. – O papel do teste cutâneo na escolha do substituto do leite de vaca em quadros alérgicos. **Rev Bras Alerg Imunopatol**, 22: 70-76, 1999.
- FLETCHER, R.H.; FLETCHER, S.W.; WAGNER, E.H. **Clinical epidemiology**. (Ed) Williams & Wilkins: Carolina do Norte, 1988.
- FORASTIERE, F.; AGABITINI, N.; CORBO, G.M.; DELL'ORCO, V.; PORTA, D.; PISTELLI, R.; LEVENSTEIN, S.; PERUCCI, C.A. – Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children. **Epidemiology**, 8: 566-570, 1997.

- FOUCARD, T. - A follow-up study of children with asthmatoïd bronchitis. **Acta Paediat Scand**, 63: 129-139, 1974.
- GEHA, R.S.; IgE human. **J Allergy Clin Immunol**, 74: 109-120, 1984.
- GODFREY, K.M.; BARKER, J.P.; OSMOND, C. Disproportionate fetal growth and raised IgE concentration in adult life. **Clin Exper Allergy**, 24: 641-648, 1994.
- GORDON, R.R.; WARD, A.M.; NOBLE, D.A.; ALLEN, R. - Immunoglobulin E and the eczema-asthma syndrome in early childhood. **The Lancet**, 9: 72-74, 1982.
- GRUNDBACHER, F.J.; MASSIE, F.S. Levels of immunoglobulin G, M, A, and E at various ages in allergic and nonallergic black and white individuals. **J. Allergy Clin Immunol**, 75: 651-668, 1985.
- HALKEN, S.; HOST, A.; HUSBY, S.; HANSEN, L.G.; OSTERBALLE, O.; NYBOE, J. - Recurrent wheezing in relation to environmental risk factors in infancy. **Allergy**, 46: 507-514, 1991.
- HALONEN, M.; STERN, D.; TAUSSIG, L.M.; WRIGHT, A.; RAY, C.G.; MARTINEZ, F.D. - The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants. **Am Rev Respir Dis**, 146: 866-870, 1992.
- HALONEN, M.; STERN, D.; HOLBERG, C.; TAUSSIG, L.; RAY, C.G.; WRIGHT, A.; MARTINEZ, F.D. - The changing relationship of lower respiratory illness (LRI) incidence in the 1st 3 years of life to umbilical IgE level. **Am Rev Respir Dis**, 147: 17 (Abstract), 1993.
- HALONEN, M.; STERN, D.; LYLE, S.; WRIGHT, A.; TAUSSIG, L.; MARTINEZ, F.D. - Relationship of total serum IgE levels in cord and 9-month sera of infants. **Clin Exper Allergy**, 21: 235-241, 1991.

- HALPERN, S.R.; SELLARS, W.A.; JOHNSON, R.B.; ANDERSON, D.W.; SAPERSTEIN, S.; REISCH, J.S. Development of childhood allergy in infants fed breast, soy, or cow milk. **J Allergy Clin Immunol**, **51**: 139-151, 1973.
- HANIFIN, J.M.; RAJKA, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. **Acta Dermatol Venereol**, **92**(suppl): 44-47, 1980.
- HANSEN, L.G.; HOST, A.; HALKEN, S.; HOLMSKOV, A.; HUSBY, S.; LASSEN, L.B.; STORM, K.; OSTERBALLE, O. – Cord blood IgE. I. IgE screening in 2814 newborn children. **Allergy**, **47**:391-396, 1992a.
- HANSEN, L.G.; HOST, A.; HALKEN, S.; HOLMSKOV, A.; HUSBY, S.; LASSEN, L.B.; STORM, K.; OSTERBALLE, O. – Cord blood IgE. II. Prediction of atopic disease. **Allergy**, **47**:397-403, 1992b.
- HANSEN, L.G.; HOST, A.; HALKEN, S.; HOLMSKOV, A.; HUSBY, S.; LASSEN, L.B.; STORM, K.; OSTERBALLE, O. – Cord blood IgE. III. Prediction of IgE high-response and allergy. **Allergy**, **47**: 404-410, 1992c.
- HANSON, L.A.; ANDERSSON, B.; CARLSSON, B.; FALLSTROM, S.P.; MELLANDER, L.; PORRAS, O.; SODERSTROM, T.; EDEN, C.S. – Protective factors in milk and the development of the immune system. **Pediatrics**, **75** suppl: 172-176, 1985.
- HATTEVIG, G.; KJELLMAN, B.; BJÖRKSTÉN, B. – Appearance of IgE antibodies to ingested and inhaled allergens during the first 12 years of life in atopic and non-atopic children. **Pediatr Allergy Immunol**, **4**: 182-186, 1993.
- HATTEVIG, G.; KJELLMAN, B.; BJÖRKSTÉN, B. – Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins and inhalants in the first 7 years of life. **Clinical Allergy**, **17**: 571-578, 1987.
- HATTEVIG, G.; KJELLMAN, B.; JOHANSSON, S.G.O.; BJÖRKSTÉN, B. Clinical symptoms and IgE responses to common food proteins in atopic and healthy children. **Clinical Allergy**, **14**: 551-559, 1984.

- HAUS, M.; DE HEESE, H.; WEINBERG, E.G. – The influence of ethnicity, an atopic family history and maternal ascariasis on cord blood serum IgE concentrations. **J Allergy Clin. Immunol**, **82**: 179, 1988
- HEINRICH, J.; POPESCU, M.A.; WJST, M.; GOLDSTEIN, I.F.; WICHMANN, H.E. – Atopy in children and parental social class. **Am J. Public Health**, **88**: 1319-1324, 1998.
- HERANI, M. L. G. – Normas para a apresentação de dissertações e teses. BIREME, São Paulo, 1990.
- HIDE, D.W. – Primary and secondary prevention of allergic sensitization. **Pediatr Pulmonol**, (suppl. 16): 15-16, 1997.
- HIDE, D.W.; ARSHAD, S.H.; TWISELTON, R.; STEVENS, M. - Cord serum IgE: an insensitive method for prediction of atopy. **Clin Exper Allergy**, **21**: 739-743, 1991.
- HOLT, P.G. - Development of sensitization versus tolerance to inhalant allergens during early life. **Pediatr Pulmonol**, suppl **16**: 6-7, 1997.
- HOLT, P.G.; SLY, P.D. – Allergic respiratory disease: strategic targets for primary prevention during childhood. **Thorax**, **52**: 1-4, 1997.
- HOLT, P.G.; SLY, P.D. – Breaking the nexus between asthma and atopy. **Med J Aust**, **169**: 354-355, 1998
- HOMBURGER, H.A – Methods in laboratory immunology. In MIDDLETON, E.J., – **Allergy: principles and practice**. 5.ed. St. Louis, Mosby, 1998, p. 417-429, vol.I.
- HORWOOD, L.J.; FERGUSON, D.M.; HONS, B.A.; SHANNON, F.T. – Social and familial factors in the development of early childhood asthma. **Pediatrics**, **75**: 859-868, 1985.
- HOWARTH, P.H. - Is allergy increasing ? – early life influences. **Clin Exper Allergy**, Suppl **6**, 28: 2-7, 1998.

- ISHIZAKI, T.; KOIZUMI, K.; IKEMORI, R. Studies of prevalence of Japanese cedar pollinosis among residents in a densely cultivated area. **Ann Allergy**, **58**: 265-270, 1987.
- JARVIS, D.; CHINN, S.; LUCZYNSKA, C.; BURNEY, P. - Association of respiratory symptoms and lung function in young adults with use of domestic gas appliances. **Lancet**, **347**: 426-431, 1996.
- JENMALM, M.C. - T-cell function in atopic children. **Int Arch Allergy Immunol**, **118**: 395-398, 1999.
- JENMALM, M.C; BJORKSTÉN, B. - Development of the immune system in atopic children. **Pediatr Allergy Immunol**, **9** (suppl 11): 5-12, 1998.
- JOHANSSON, S.G.O. - Discovery and development of IgE assays. **Clin Exper Allergy**, **27** (Supplement 1): 60-63, 1997.
- JOHNSON, C.C.; OWNBY, D.R.; PETERSON, E.L. - Parental history of atopic disease and concentration of cord blood IgE. **Clin Exper Allergy**, **26**: 624-629, 1996.
- KARTASAMITA, C.B.; ROSMAYUDI, O.; DEMEDTS, M.; and The Respiratory Disease Working Group. - Total serum IgE and eosinophil count in children with and without a history of asthma, wheezing, or atopy in an urban community in Indonesia. **J. Allergy Clin. Immunol.**, **94**: 981-988, 1988
- KIMPEN, J.; CALLAERT, H.; EMBRECHTS, P.; BOSMANS, E. - Influence of sex and gestacional age on cord blood IgE. **Acta Paediatr Scand.**, **78**: 233-238, 1989.
- KIMPEN, J.; CALLAERT, H.; EMBRECHTS, P.; BOSMANS, E. - Cord blood IgE and month of birth. **Arch Dis Child**, **62**: 478-482, 1987.
- KJELLMAN, N.I.M. - Prediction and prevention of atopic allergy. **Allergy**, **53**: 67-71, 1998.

- KJELLMAN,N.I.M., JOHANSSON,S.G.O.; ROTH,,A - Serum IgE levels in health children quantified by a sandwich technique(PRIST). **Clinical Allergy**, **6** : 51-59, 1976.
- KJELLMAN,N.I.M.; - Atopic disease in seven –year-old children. . **Acta Paediatr Scand.**, **66** : 465-471, 1977.
- KJELLMAN,N.I.M.; - IgE in neonates is not suitable for general allergy risk screening. **Pediatr Allergy Immunol**, **5**: 1-4, 1994.
- KJELLMAN,N.I.M.; - Predictive value of high IgE levels in children. **Acta Paediatr Scand.**, **65** : 465-471, 1976.
- KJELLMAN,N.I.M.; CRONER, S. – Cord blood IgE determination for allergy prediction – a follow-up to seven years of age in 1651 children. **Annals of Allergy**, **53**: 167-171, 1984.
- KJELLMAN,N.I.M.; JOHANSSON,S.G.O.- IgE and atopic allergy in newborns and infants with a family history of atopic disease. **Acta Paediatric Scandinavia**, **65**: 601-607, 1976.
- KLINK, M.; CLINE, M.G.; HALONEN, M.; BURROWS, B. – Problems in defining normal limits for serum IgE. **J Allergy Clin Immunol**, **85**: 440-444, 1990.
- KNIKER, W.T. – Immunologically mediated reactions to food: state of the art. **Annals of Allergy**, **59**:60-70, 1987.
- KRAMER, U.; HEINRICH, J.; WYST, M.; WICHMANN, H-E. Age of entry to day nursery and allergy in later childhood. **Lancet**, **352**: 450-454, 1998.
- KULIG, M.; BERGMANN, R.; KLETTKE, U.; WAHN, V.; TACKE, U.; WAHN, U. – Natural course of sensitization to food and inhalant allergens during the first 6 years of life. **J Allergy Clin Immunol**, **103**: 1173-1179, 1999.
- LANDAU, L.I. – Risks of developing asthma. **Pediatr Pulmonol**, **22**: 314-318, 1996.

- LeSOUËF, P. – Genetics of asthma: what do we need to know? **Pediatr Pulmonol**, suppl 15: 3-8, 1997.
- LI, J.T.C. Immnoglobulin structure and function. In MIDDLETON JR, E. **Allergy, Principles and practice**. 3 ed., The C. V. Mosby Company, 1988, p:12-30.
- LILJA, G; MAGNUSSON, C.G.M.; KUSOFFSKY, E.; JOHANSSON, S.G.º; OMAN, H. - Neonatal IgA and IgE levels among infants with paternal heredity for atopic disease. **Allergy**, 50: 723-728, 1995.
- LILJA,G.; JOHANSSON, S.G.O; KUSOFFKY, E.; OMAN, H. – IgE levels in cord blood and at 4-5 days of age: relation to clinical symptoms of atopic disease up to 18 months of age. **Allergy**, 45: 436-444, 1990.
- LINDBERG, R.E.; ARROYAVE, C. – Levels of IgE in serum from normal children and allergic children as measured by an enzyme immunoassay. **J Allergy Clin Immunol**, 78: 614, 1986
- LIPTAY, S.; BAUER, C.P.; GRUBL, A; FRANZ, R.; EMMRICH, P. – Natural history of atopic disease in early childhood: is cord blood IgE a prognostic factor? **Clinical Pediatrics**, :241-246, 1992.
- LITTELL, R.C.; FREUND, R.J.; SPECTOR, P.C. – **SAS ® System for Linear Models**. 3ª ed. SAS Institute Inc. Carolina do Norte, 1991.
- LITTLEJOHNS, P.; MACDONALD, L.D. – The relationship between severe asthma and social class. **Resp. Medicine**, 87: 139-143, 1993.
- LUCYNSKA, C.M.; WALKER, L. A.; BURNEY, P.C.J. Skin sensitivity in school children in two different areas of London. **Eur Respir J**, 8: 350s, 1995. (Abstract)
- MACHADO, L. – Avaliação laboratorial nas alergias mediadas por IgE. In: CARNEIRO-SAMPAIO, M.M.S.; GRUMACH, A.S. – **Alergia e Imunologia em pediatria**. São Paulo, Sarvier, 1992, p.229-232.

- MAGNUSSON, C.G.M. - Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD. **J Allergy Clin. Immunol.**, 78:898-904, 1986.
- MAGNUSSON, C.G.M.; - Cord serum IgE in relation to family history and as predictor of atopic disease in early infancy. **Allergy**, 43:241-251, 1988.
- MANCINI, I.; MENABÓ, E.; SOARES, F.J.P.; SOLÉ, D.; NASPITZ, C.K. - Serum antibodies to cow's milk in normal infants. **J Allergy Clin. Immunol.**, 89:228, 1992.
- MANCINI, I.; SOLÉ, D.; NASPITZ, C.K. - Níveis séricos de IgE total em crianças brasileiras normais no primeiro ano de vida. **J Pediatr**, 72: 98-102, 1996.
- MARTINEZ, F.D - Viral infections and development of asthma. **Am J Crit Care Med**, 151: 1644-1648, 1995.
- MARTINEZ, F.D.- Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective? **Thorax**, 49: 1189-1191, 1994.
- MARTINEZ, F.D.; HOLT, P.G. - Role of microbial burden in aetiology of allergy and asthma. **Lancet**, 354 (suppl II): 12-15, 1999.
- MARTINEZ, F.D.; STERN, D.A; WRIGHT, A.L.; HOLBERG, C.J.; TAUSSIG, L.M.; HALONEN, M. - Association of interleukin-2 and interferon- γ production by blood mononuclear cells in infancy with parental allergy skin tests and with subsequent development of atopy. **J Allergy Clin Immunol**, 96:652-660, 1995a.
- MARTINEZ, F.D.; WRIGHT, A.L.; TAUSSIG, L.M.; HOLBERG, C.J.; HALONEN, M.; MORGAN, W.J.; AND THE GROUP HEALTH MEDICAL ASSOCIATES - Asthma and wheezing in the first six years of life. **N Engl J Med**, 332: 133-8, 1995b.
- MARTINEZ, F.D.; HELMS, P.J. - Types of asthma and wheezing. **Eur Respr J**, 12 (suppl.27): 3s-8s, 1998.
- MILLER, D.L.; HIRVONEN, T.; GITLIN, D. - Synthesis of IgE by the human conceptus. **J Allergy Clin Immunol**, 52:182-188, 1973.

- MORGAN, W.J.; MARTINEZ, F.D. – Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. **Pediatrics Clinics of North America**, 39: 1185-1203, 1992.
- NASPITZ, C.K. How do infants and children get sensitized to environmental aeroallergens. **Pediatr Pulmonol**, suppl 16: 201-202, 1997.
- NICKEL, R.; KULIG, M.; FORSTER, J.; BERGMANN, R.; BAUER, C.P.; LAU, S.; GUGGENMOOS-HOLZMANN, I.; WAHN, U. – Sensitization to hen's egg at the age of twelve months is predictive for allergic sensitization to common indoor and outdoor allergens at the age of three years. **J Allergy Clin Immunol**, 99:613-617, 1997.
- OBER, C. – Genetics of atopy. In: BARNES, P.J.; ed. – **Asthma**, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, 1997, p 129-144.
- ODELRAM, H.; et al. Predictors of atopy in newborn babies. **Allergy**, v.50, p.585-592, 1995.
- ORGEL, H.A.; LENOIR, M.A.; BAZARAL, M. – Serum IgG, IgA, IgM, and IgE levels and allergy in Filipino children in the United States. **J Allergy Clin. Immunol**, 53:213, 1974.
- ORGEL, H.A.; HAMBURGER, R.N.; BAZARAL, M.; GORRIN, H.; GROSHONG, M.D.; LENOIR, M.; MILLER, J.R.; WALLACE, W. – Development of IgE and allergy in infancy. **J Allergy Clin. Immunol.**, 56:296-307, 1975.
- ORYSCZCZYN, M.P.; GODIN, J.; ANNESI, I.; HELLIER, G.; KAUFFMANN, F. – In utero exposure to parental smoking, cotinine measurements, and cord blood IgE. **J Allergy Clin. Immunol.**, 87: 1169-74, 1991.
- OSTERBALLE, O.; WEEKE, B. – A new lancet for skin prick testing. **Allergy**, 34: 209, 1979.
- OWNBY, D.R. – Clinical significance of IgE. In MIDDLETON, E.J., – **Allergy: principles and practice**. 5.ed. St. Louis, Mosby, 1998, p. 770-782, vol.II.

- OWNBY, D.R.; JOHNSON, C.C.; PETERSON, E.L. – Maternal smoking does not influence cord serum IgE or IgD concentrations. *J Allergy Clin. Immunol*, **88**: 555-560, 1991.
- PEARLMAN, D.S.; BIERMAN, C.W.- Allergic disorders. In: STIEHM, E.R. – **Immunologic disorders in infants and children**. 4 ed. Philadelphia, Saunders, 1996, p603-643.
- PEDERSEN, S.; WARNER, J.O. – Early use of in inhaler steroids in children. **Clin Exp Allergy**, **27**: 995-1006, 1997
- PIN, I.; DUTAU, G. - Epidemiology of asthma and allergy in childhood: its impact on offered care in France. **Pediatr Pulmonol**, suppl 16: 68, 1997.
- PLATTS-MILLS, T.A.E.; WOODFOLK, J.A.; CHAPMAN, M.D.; HEYMANN, P.W. – Changing concepts of allergic disease: The attempt to keep up with real changes in lifestyles **J Allergy Clin. Immunol**, **98**: S297-306, 1996.
- PRESCOTT, S.L.; MACAUBAS, C.; SMALLACOMBE, T.; HOLT, B.J.; SLY, P.D.; HOLT, P.G. Development of allergen-specific T-cell memory in atopic and normal children. **Lancet**, **353**: 196-200, 1999.
- RING, J. Allergy and modern society: Does “Western life style” promote the development of allergies? **Int Arch Allergy Immunol**, **113**: 7-10, 1997.
- RIVAS, M.A.; et al. Cord blood IgE versus family history as atopic predictors in the newborn. **Acta Paediatric**, **83**: 1308-1309. 1994.
- ROCKEN, M.; RACKE, M.; SHEVACH, E.M. – IL-4 – induced immune deviation as antigen-specific therapy for inflammatory autoimmune disease. **Immunology Today**, **17**: 225-231, 1996.
- ROITT, I.; BROSTOFF, J.; MALE, D. **Immunology**. 4 ed. London, Mosby, 1996.

- ROMIEU, I.; MENESES, F.; SIENRA-MONGE, J.J. Effects of urban air pollutants on emergency visits for childhood asthma in Mexico city. **Am J Epidemiol**, 141: 546-553, 1995.
- ROWNTREE, S.; COGSWELL, J.J.; PLATTS-MILLS, T.A.E.; MITCHELL, E.B. – Development of IgE and IgG antibodies to food and inhalant allergens in children at risk of allergic disease. **Arch. Dis. Child.**, 60: 727-735, 1985.
- RUIZ, R.G.G.; RICHARDS, D.; KEMENY, D.M.; PRICE, J.F. – Higher risk of infantile atopic dermatitis from maternal atopy than from paternal atopy. **Clin Exp Allergy**, 22:762-766, 1992.
- RUIZ, R.G.G.; RICHARDS, D.; KEMENY, D.M.; PRICE, J.F. – Neonatal IgE: a poor screen for atopic disease. **Clin Exper Allergy**, 21: 467-472, 1991.
- RUSZNAK, C.; DAVALIA, J.L.; SAPSFORD, R.J.; WOOD, A.J.; DAVIES, R.J.; LOZEWICZ, S. Effect of cigarette amoke on house dust mite allergen (Der p I) – induced increase in human bronchial epithelial cell permeability *in vitro*. **J Allergy Clin Immunol**, 99 (1): S364
- SAARINEN,U.M.; JUNTUNEN,K.; KAJOSAARLM.; BJÖRKSTÉN,F. – Serum immunoglobulin E in atopic and non-atopic children aged 6 months to 5 years. **Acta Paediatr Scand**, 71: 489-494, 1982.
- SAMPSON, H.A.; DEBORAH, G.H. – Relationship between food-specific IgE concentrations and the risk of positive food challenges in children and adolescents. **J Allergy Clin Immunol**, 100: 441-451, 1997.
- SARAFINO, E.P.; GOLDFEDDER, J. – Genetic factors in the presence, severity, and triggers of asthma. **Arch Dis Child**, 73: 112-116, 1995.
- SCHUETZE, G.; VAN's GRAVESANDE, K.S.; SPARHOLD, S.; FRISCHER, T.; KUEHR, J. – Comparison between serial skin-prick tests and specific serum immunoglobulin E to mite allergens. **Pediatr Allergy Immunol**, 10: 138-142, 1999.

- SEPP, E.; JULGE, K.; VASAR, M.; NAABER, P.; BJORKSTEN, B.; MIKELSAAR, M.
Intestinal microflora of Estonian and Swedish infants. **Acta Paediatr**, **86**: 956-961, 1997.
- SHAHEEN, S. Discovering the causes of atopy. **BMJ**, **314**:987-988, 1997
- SHIRAKAWA, T.; ENOMOTO, T.; SHIMAZU, S.I.; HOPKIN, J.M. The inverse association between tuberculin responses and atopic disorder. **Science**, **275**: 77-79, 1997
- SIGURS, N.; HATTEVIG, G.; KJELLMAN, B.; KJELLMAN, N.I.M.; NILSSON, L.; BJORKSTEN, B. Appearance of atopic disease in relation to serum IgE antibodies in children followed up from birth for 4 to 15 years. **J Allergy Clin. Immunol.**, **94**: 757-763, 1994.
- SILVEIRA, H.L. – Prevalência das doenças atópicas em Uberlândia- MG. Uberlândia, 1998. (Tese - Mestrado – Universidade Federal de Uberlândia)
- SOCIEDADE BRASILEIRA DE PNEUMOLOGIA E TISIOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE ALERGIA E IMUNOPATOLOGIA. SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. II Consenso Brasileiro no Manejo da Asma, 1998.
- SPORIK, R.; HOGATE, S.T.; PLATTS-MILLS, T.A.E.; COGSWELL, J.J. - Exposure to house-dust mite allergen (*Der p I*) and the development of asthma in childhood. **N Engl J Med**, **323**: 502-507, 1990.
- STEIN, R.T.; SHERRILL, D.; MORGAN, W.J.; HOLBERG, C.J.; HALONEN, M.; TAISSIG, L.M.; WRIGHT, A.L.; MARTINEZ, F.D. – Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. **Lancet**, **354**: 541-545, 1999.
- STRACHAN, D.P. - Allergy and family size: a riddle worth solving. **Clin Exp Allergy**, **27**: 235-236, 1997.

STRACHAN, D.P.; COOK, D.G. – Parental smoking and lower respiratory illness in infancy and early childhood. **Thorax**, **52**: 905-914, 1997.

SZEPFALUSI, Z.S.; NENTWICH, I.; GERSTMAYR, M. – Prenatal allergen contact with milk proteins. **Clin Exper Allergy**, **27**: 28-35, 1997.

TANG, R.B.; WU, K.K. – Total seru, IgE, allergy skin testing, and the radioallergosorbent test for the diagnosis of allergy in asthmatic children. **Ann Allergy**, **62**: 432-435, 1989.

TARIQ, S.M.; MATTHEWS, S.M.; HAKIM, E.A; STEVENS, M.; ARSHAD, S.H.; HIDE, D.W. – The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: a whole population birth cohort study. **J Allergy Clin. Immunol.**, **101**: 587-593, 1998.

TERR, A.I. The atopic diseases. In: STITES, D.P - **Basic & Clinical Immunology**. 8 ed. Norwalk, Connecticut. Appleton & Lange, 1994, p 327346.

The International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of syptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. **Lancet**, **351**: 1225-1232, 1998.

VANDENPLAS, Y. Myths and facts about breastfeeding: does it prevent later atopic disease? **Acta Paediatr**, **86**: 1283-1287, 1997.

VARONIER,H.S.;et al. Cord serum IgE and early detection of the atopic phenotype: suitable for routine screening? **Eur. J Pediatr.**, **150**: 844-846, 1991.

VASSELLA, C.C.; ODELRAM, H.; KJELLMAN, M.; BORRES,M.P.; VANYO, T.; BJORKSTÉN, B. – High anti-IgE levels at birth are asociared with a reduced allergy prevalence in infants at risk: a prospective study. **Clin Exp Allergy**, **24**: 771-777, 1994.

VEGA, L.; ALVAREZ., O. Breast feeding and allergy. **Allergy**, suppl **51**: 97, 1996.

- VON MUTIUS, E.; MARTINEZ, F.D.; FRITZSCH, C.; NICOLAI, T.; REITMEIR, P.; THIEMANN, H.H. Skin test reactivity and number of siblings. **BMJ**, **308**: 692-694, 1994.
- VON MUTIUS, E.; MARTINEZ, F.D.; FRITZSCH, C.; NICOLAI, T.; ROELL, G.; THIEMANN, H.H. – Prevalence of asthma and atopy in two areas of West and East Germany. **Am J Respir Crit Care Med**, **149**: 358-364, 1994.
- WAHN, U.; LAU, S.; BERGMANN, R.; KULIG, M.; FORSTER, J.; BERGMANN, K.; BAUER, C-P.; GUGGENMOOS-HOLZMANN, I. – Indoor allergen exposure is a risk factor for sensitization during the first three years of life. **J Allergy Clin. Immunol**, **99**: 763-769, 1997.
- WANDALSEN, N.F. Hiperreatividade brônquica em crianças atópicas com asma e/ou rinite e em seus familiares. São Paulo, 1994. (Tese – doutorado – Escola Paulista de medicina)
- WOOLCOCK, A.J. – Immediate hypersensitivity: a clinical review. **Aust NZ J Med**, **6**: 158, 1976.
- YANG, C-Y.; TIEN, Y-C.; HSIEH, H-J.; KAO, W-Y.; LIN, M-C. – Indoor environmental risk factors and childhood asthma: A case –control study in a subtropical area. **Pediatr. Pulmonol**, **26**: 120-124, 1998.
- ZEIGER, R.S – Development and prevention of allergic disease in childhood. In: MIDDLETON, E.J., ed – **Allergy: principles and practice**. 4.ed Missouri, Mosby, 1993, p. 1137-1171, vol.II.
- ZEIGER, R.S. – Atopy in infancy and early childhood: natural history and role of skin testing. **J Allergy Clin. Immunol**, **75**: 633-639, 1985.

9. ANEXOS

RESUMO INFORMATIVO

Este acompanhamento ajudará no diagnóstico de alergia de seu filho(a) e na prevenção de alergia em outras crianças ,através de questionário sobre história na família de alergia, exames médico, de laboratório(sangue fezes) e teste alérgico.

Ao nascimento da criança será coletado 10ml de sangue do cordão umbilical (10ml = 1 colher de sopa) e encaminhado para exame. Isso não trará nenhum prejuízo ao bebê, pois ele(a) não será "picado(a)": o sangue é do cordão!

Após, será necessário trazer a criança para consultas médicas $\pm$ 1 vez por mês no ambulatório de pediatria do hospital da UNICAMP durante o primeiro ano de vida, em datas marcadas com antecedência, sendo para isso fornecido vale- transporte. Será aberta uma pasta para atendimento da criança.

Com 3, 6, 9 e 12 meses será importante coleta de 5ml de sangue da criança (5ml = 1 colher de chá) para exames que ajudarão no diagnóstico de alergia.

Aos 6 e 12 meses será realizado teste alérgico pingando-se 4 gotas no braço da criança e verificando-se o resultado após 15 minutos: o local ficará um pouquinho vermelho, caso tenha alergia. (O teste não é feito com agulha!)

Aos 6 e 12 meses será feito também exame de fezes da criança.

Para a mãe, será necessário saber se é ou não alérgica (caso seja a criança terá chance maior de ser alérgica) e alguns exames serão importantes: teste alérgico, coleta de sangue (10ml=1 colher de sopa) e fezes.

Todos os resultados dos exames serão comunicados durante as consultas e após o primeiro ano de vida a criança será encaminhada ao ambulatório de alergia , se for necessário, ou ao serviço médico próximo de sua casa.

É importante que a criança complete o acompanhamento, mas caso aconteça algum imprevisto, isso não trará nenhum prejuízo á mãe e não impedirá o atendimento da criança no hospital.

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO PÓS INFORMAÇÃO

Avaliação do nível sérico da IgE de cordão umbilical e de seu valor preditivo no aparecimento de manifestações atópicas durante o primeiro ano de vida.

Responsável pelo estudo: Dra Nilcéia Lopez

Declaro estar ciente que este serviço está fazendo acompanhamento de recém nascidos do CAISM por período de 1 ano, com coleta de exames laboratoriais materno e da criança, para avaliar o risco de aparecimento de alergia e que este estudo poderá ajudar na prevenção de alergia em outras crianças.

Estou ciente que será coletada amostra de sangue de cordão e a cada 3 meses terei que levar meu filho ao hospital para exames médico e laboratoriais(coleta de sangue, fezes e teste alérgico). Fui informada que também será necessária amostra de meu sangue e fezes para exames e terei que ser submetida à teste alérgico.

Fui alertada que o estudo não implicará em nenhum gasto monetário, que todas as informações são sigilosas e poderei ser informada sobre os resultados no momento que eu desejar.

Sei ainda que o meu consentimento não é obrigatório e a qualquer momento esta autorização poderá ser suspensa.

Dra Nilcéia Lopez

Mãe do paciente

HC: _____

Paciente: _____

Endereço: _____

Mãe: _____

RG: _____

DATA: ____/____/____

Em caso de dúvida ligar:
Comissão de Ética Médica- 39-7910
Dra. Nilcéia: 39-8453

ANEXO 3

PROTOCOLO 1. AVALIAÇÃO FAMILIAR

MÃE:

DATA DE NASCIMENTO:

GRAU DE INSTRUÇÃO:

PROFISSÃO:

ENDEREÇO:

GRUPO:

HC:

RAÇA:

IDADE:

RENDIA FAMILIAR:

ANTECEDENTE FAMILIAR PARA ATOPIA:

	Asma	Rinite	Dermatite	Alergia alimentar	Urticária	Alergia a drogas
MÃE						
PAI						
IRMÃOS						
AVÓS M						
AVÓS P						

ANTECEDENTE MÓRBIDO MATERNO:

TABAGISMO NA GRAVIDEZ

TABAGISMO APÓS A GRAVIDEZ

NÚMERO DE CIGARROS

NÚMERO DE CIGARROS

EXAMES LABORATORIAIS:

IgE SÉRICA

DATA

IgE ESPECÍFICA

(D. pteronyssinus)

(D. farinae)

DATA

TESTES DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

- poeira:

- D. pteronyssinus e D. farinae

- fungos I:

- histamina:

DATA

- pelo de cão:

- pelo de gato:

- fungos II:

- controle negativo:

HEMOGRAMA

PARASITOLÓGICO DE FEZES

ANEXO 4**PROTOCOLO 2 - LACTENTE**

NOME

SEXO

HC

DATA DE NASCIMENTO

RAÇA

ASCENDÊNCIA

ANTECEDENTES NEONATAIS:

PESO

APGAR

IDADE GESTACIONAL

OXIGENIOTERAPIA

TEMPO

DIAGNÓSTICOS NEONATAIS

EXAMES LABORATORIAIS

	RN	3 Meses	9 Meses
IgE TOTAL			

	6 Meses	12 Meses
IgE TOTAL		
IgE ESPECIFICA		
Clara de ovo		
Leite de vaca		
Poeira		
Ácaros		
(D.pteronyssinus)		
(D. farinae)		
HEMOGRAMA		
TESTE CUTÂNEO		
Poeira		
(D.pteronyssinus)		
(D. farinae)		
Histamina		
Controle negativo		
PROTOPARASITOLÓGICO		

PROTOCOLO 2.1 - ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DO LACTENTE

Nome: _____ HC: _____
 Classificação _____

	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
História Clínica				
Alimentação da criança				
Exame Físico				

PROTOCOLO 2.2 - ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DO LACTENTE

Desencadeantes de manifestações alérgicas 1/2

	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Ambientais				
-Fumaça de cigarro	Fumantes na família () 1 () 2 () 3 () +3 () nenhum	Fumantes na família () 1 () 2 () 3 () +3 () nenhum	Fumantes na família () 1 () 2 () 3 () +3 () nenhum	Fumantes na família () 1 () 2 () 3 () +3 () nenhum
-Inseticida	Uso () 1 X mês () 1 X semana () +2 X semana () diário () não utilizado	Uso () 1 X mês () 1 X semana () +2 X semana () diário () não utilizado	Uso () 1 X mês () 1 X semana () +2 X semana () diário () não utilizado	Uso () 1 X mês () 1 X semana () +2 X semana () diário () não utilizado
-Cortina	Quarto da criança () sim () não Outro local da casa () sim () não	Quarto da criança () sim () não Outro local da casa () sim () não	Quarto da criança () sim () não Outro local da casa () sim () não	Quarto da criança () sim () não Outro local da casa () sim () não
-Tipo de piso	Quarto da criança () carpete () madeira () cimento Outro local da casa () carpete () madeira () cimento	Quarto da criança () carpete () madeira () cimento Outro local da casa () carpete () madeira () cimento	Quarto da criança () carpete () madeira () cimento Outro local da casa () carpete () madeira () cimento	Quarto da criança () carpete () madeira () cimento Outro local da casa () carpete () madeira () cimento
-Animais	() gato () cachorro () aves () não possui () sim () não	() gato () cachorro () aves () não possui () sim () não	() gato () cachorro () aves () não possui () sim () não	() gato () cachorro () aves () não possui () sim () não
-Plantas	() sim () não	() sim () não	() sim () não	() sim () não
-Creche	Frequenta creche () sim () não	Frequenta creche () sim () não	Frequenta creche () sim () não	Frequenta creche () sim () não
	Desde _____ meses	Desde _____ meses	Desde _____ meses	Desde _____ meses

PROTOCOLO 2.2 - ACOMPANHAMENTO CLÍNICO DO LACTENTE

Desencadeantes de manifestações alérgicas 2/2

	3 Meses	6 Meses	9 Meses	12 Meses
Ambientais				
-Moradia	Presença de unidade () sim () não nº cômodos _____ nº pessoas _____	Presença de unidade () sim () não nº cômodos _____ nº pessoas _____	Presença de unidade () sim () não nº cômodos _____ nº pessoas _____	Presença de unidade () sim () não nº cômodos _____ nº pessoas _____
-Poluição	() sim () não Especifique: _____	() sim () não Especifique: _____	() sim () não Especifique: _____	() sim () não Especifique: _____
-Produtos de Limpeza	() sim () não Qual _____ Frequência _____	() sim () não Qual _____ Frequência _____	() sim () não Qual _____ Frequência _____	() sim () não Qual _____ Frequência _____
Medicamentos / Vacinas				
-Houve reação	() sim () não Manifestação clínica: _____ Medicação e/ou Vacina: _____	() sim () não Manifestação clínica: _____ Medicação e/ou Vacina: _____	() sim () não Manifestação clínica: _____ Medicação e/ou Vacina: _____	() sim () não Manifestação clínica: _____ Medicação e/ou Vacina: _____
Alimentar				
-Houve reação	() sim () não Manifestação clínica: _____ Tipo de alimento: _____	() sim () não Manifestação clínica: _____ Tipo de alimento: _____	() sim () não Manifestação clínica: _____ Tipo de alimento: _____	() sim () não Manifestação clínica: _____ Tipo de alimento: _____



Campinas, 10 de abril de 1996.

CI 49/96 CEM/CAISM

Para: Dra. Nilcéia Lopez
Responsável pelo Projeto de Pesquisa "Avaliação do nível
sérico da IgE de cordão umbilical e de seu valor preditivo no
aparecimento de manifestações atópicas durante o primeiro ano
de vida"

A Comissão de Ética Médica do CAISM aprovou o projeto de Pesquisa
de V.Sa. com a inclusão do Resumo Informativo que nos foi enviado.

A Comissão de Pesquisa do CAISM está sendo comunicada da aprovação.

DR. RENATO PASSINI JUNIOR
PRESIDENTE DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA
CAISM/UNICAMP

Cidade Universitária "Zeferino Vaz"
06 de maio de 1996

COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA DO HC/UNICAMP

CONSULTA No. 333/96-C.Ética

ASSUNTO: Projeto de Pesquisa - "Avaliação do nível sérico da IgE de cordão umbilical e de seu valor preditivo no aparecimento de manifestações atópicas durante o primeiro ano de vida"

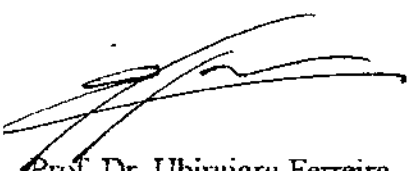
INTERESSADO: Dra. Nilcéia Lopes

RELATOR: Prof. Dr. Ubirajara Ferreira

PARECER

Consideramos que o projeto referido acima obedece os requisitos necessários para pesquisa. Há Termo de Consentimento Pós-Informação adequado, no entanto, deverá ser feita correção no número de telefone da Comissão de Ética Médica (2398656).

Esta Comissão manifesta-se favorável à realização do estudo.



Prof. Dr. Ubirajara Ferreira
MEMBRO RELATOR



Dra. Maria Tereza M. Baptista
PRESIDENTE DA COMISSÃO DE ÉTICA MÉDICA
HC/UNICAMP

ANEXO 6

Tabela 6.1 - Grupo 1: Mães atópicas sem outros familiares atópicos

HC_MAE	ASMA_MAE	RINI_MAE	DERM_MAE	ALIM_MAE	URTl_MAE	DROG_MAE	IGE_SERICO	TEST_ALER_G	PARAZIT
334601-9	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	398.0	1.0	2
412639-5	2.0	1.0	2.0	2.0	1.0	2.0	508.0	1.0	2
441241-1	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	360.0	1.0	2
553039-7	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1069.0	1.0	2
553100-2	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	421.0	1.0	0
554037-6	1.0	1.0	2.0	1.0	2.0	2.0	144.0	1.0	2
563647-8	2.0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	226.0	1.0	2
570357-2	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	1.0	1508.0	1.0	0
586197-0	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	215.0	2.0	2

Tabela 6.2 - Grupo 2: Mães atópicas com outros familiares atópicos

HC_MAE	ASMA_MAE	RINI_MAE	DERM_MAE	ALIM_MAE	URTl_MAE	DROG_MAE	IGE_SERICO	TEST_ALER_G	PARAZIT
072264-8	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	28.0	1.0	0
101052-9	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	393.0	1.0	0
149035-9	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2694.0	1.0	2
183758-3	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	107.0	1.0	0
259620-7	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	1.0	0
296978-3	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1207.0	1.0	0
324569-7	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	283.0	1.0	2
464051-1	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4000.0	1.0	2
544852-6	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	106.0	1.0	0
548883-3	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	130.0	1.0	2
549496-3	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	783	2.0	2
553876-3	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	226.0	1.0	2
560674-0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	438.0	1.0	2
563039-5	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1737.0	1.0	2
570609-3	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	4000.0	1.0	2
570868-1	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	73.0	1.0	2
582508-5	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2268.0	1.0	0
586123-9	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1040.0	1.0	2

Legendas: HC mãe: identificação

Asma, Rini., Derm., Alim., Urtl., Drog., : sintomas de asma, rinite, dermatite atópica, alergia alimentar, urticária, alergia a medicações, respectivamente.

Números: 1- positivo;
2- negativo

Tabela 6.3 - Grupo 3: Mães não atópicas sem outros familiares atópicos

HC_MAE	ASMA_MAE	RINI_MAE	DERM_MAE	ALIM_MAE	URTI_MAE	DROG_MAE	IGE_SERICO	TEST_ALER_G	PARAZIT
062120-8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	2.0	0
228220-2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	2.0	2
237948-7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	73.0	2.0	0
349404-2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	8.0	2.0	2
356503-1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	25.0	2.0	0
391602-0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	87.0	2.0	0
448403-0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	153.0	2.0	2
473883-3	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	808.0	2.0	2
481442-9	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	432.0	1.0	2
499097-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	66.0	2.0	1
513190-5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	194.0	1.0	2
523585-2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	280.0	1.0	2
528852-8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	51.0	2.0	2
528898-2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	35.0	2.0	2
531147-0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	35.0	2.0	0
534188-5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	587.0	2.0	2
534770-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	311.0	2.0	0
541790-1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	67.0	2.0	2
542219-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	34.0	2.0	0
543711-9	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	45.0	2.0	0
544155-6	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2499.0	2.0	0
544350-8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	40.0	2.0	2
544750-2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	38.0	2.0	0
544966-3	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	2.0	2
545548-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1701.0	2.0	0
546555-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	649.0	2.0	2
547597-9	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	21.0	2.0	0
547842-2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	312.0	1.0	2
548351-0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	30.0	2.0	0
548701-9	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	6.2	2.0	2
549893-5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	222.0	1.0	0
HC_MAE	ASMA_MAE	RINI_MAE	DERM_MAE	ALIM_MAE	URTI_MAE	DROG_MAE	IGE_SERICO	TEST_ALER_G	PARAZIT

Tabela 6.4 - Grupo 4: Mães não atópicas com outros familiares atópicos

HC	MAE	ASMA_MAE	RINL_MAE	DERM_MAE	ALIM_MAE	URT_MAE	DROG_MAE	IGE_SERICO	TEST_ALER	PARAZIT
011588-7	2.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	3.0	2.0	0
061993-6	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	25.0	0.0	2
189204-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	99.0	2.0	2
216286-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	23.0	1.0	2
242926-2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2621.0	2.0	2
305054-3	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	5.4	2.0	2
335111-1	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	35.0	2.0	0
425337-8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	259.0	0.0	2
426740-6	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	151.0	2.0	0
451066-7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	366.0	2.0	2
451940-7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	15.0	2.0	2
457302-1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	8.8	2.0	2
484292-3	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	217.0	2.0	2
488926-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1.0	2.0	120.0	2.0	2
497713-6	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	9.4	2.0	0
520091-0	1.0	1.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	15.8	2.0	0
530105-5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1929.0	1.0	0
533948-6	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	82.0	2.0	2
537991-1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	75.0	2.0	2
545328-2	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	160.0	2.0	1
545547-0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	62.0	2.0	2
547611-1	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	207.0	2.0	2
549496-3	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	783.0	2.0	0
553041-0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	6.6	2.0	0
556964-7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	39.0	2.0	0
558223-5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	267.0	0.0	2
562901-5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	19.6	0.0	2
564997-8	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	187.0	2.0	2
569092-9	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	15.0	1.0	1
569139-6	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	1030.0	2.0	0
578290-4	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	0.0	0
581771-7	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	49.0	0.0	0
592925-5	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	0.0	1.0	0

ANEXO 7

Tabela 7.1 - Distribuição numérica e % de **mães atópicas** para os resultados do teste cutâneo e IgE específica para os alérgenos inalantes (ácaros D1 e D2)

Mães atópicas	IgE ESPECÍFICA		
TESTE ALÉRGICO	POSITIVO*	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO*	17	2	19
NEGATIVO	2	0	2
TOTAL	19	2	21

- Positivo: Teste cutâneo (pápula ≥ 3 mm) e IgE específica (a partir da classe 0/1) para um dos alérgenos (ácaro D1, ácaro D2)
- Coef. de concordância de Kappa = -0,11.

Tabela 7.2 - Distribuição numérica e % de **mães não atópicas** para os resultados do teste cutâneo e IgE específica para os alérgenos inalantes (ácaros D1 e D2)

Mães não atópicas	IgE ESPECÍFICA		
TESTE ALÉRGICO	POSITIVO*	NEGATIVO	TOTAL
POSITIVO*	3	4	7
NEGATIVO	15	51	66
TOTAL	18	55	73

- Positivo: Teste cutâneo (pápula ≥ 3 mm) e IgE específica (a partir da classe 0/1) para um dos alérgenos (ácaro D1, ácaro D2) ;Coef. de concordância de Kappa = 0,12

ANEXO 8

Tabela 8.1 – Níveis de IgE dos lactentes A nos diferentes períodos

ID_CRIANÇA	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
4	2,6	4,31	10	35	38,2
12	17	124	151	225	137,8
20	4	3,4	8	8,6	637,6
25	6		4		17,6
49	0,02		58		96,2
55	0,2		14	64,6	209,8
62	0,7	5,2	109	161,2	146,2
71	0,18	1,51	8	67,4	34,2
72	0,35	4,8	5	5,2	5,4
74	0,08	16,6	32	49	164
77	13	43	396	364,2	406,6
88	0,19	2,49	8,6	10,2	10
91	0,51	2,58	8,6	22,4	21,8
114	0,9	2,4	15,8	133,2	
123	0,2	2,3	11,2	7,8	13
136	0,06		33,6	7,2	23,8
144	0,2	1,6	5,03	39,2	25,8
150	1,79		43	473,6	
161	0,57	2,7	34	47,4	56
167	0,11	1,5	6,6	12,2	107,2
169	0,98	7,7	59,8	20,8	36,6
173	1,12		19,6		53
176	0,36	1	29,9		19
178	0,14	18,6	18,4	10,4	14,8
184	0,37	1,15	3,53	12	
185	0,07	0,75	1,51	2,36	56
202	0,12	3,34	12,4	27,6	107,4
206	0,08	1,47	8,2	13	50
222			7,2	7,7	3
229	2,41	14,78	114	163,2	152
230	0,86	3,7	113,4	100,8	614,6
249	0,03	2,57	1,9		20,4
285	0,89	18,4	18,8		175,2

Tabela 8.2 – Níveis de IgE dos lactentes NA nos diferentes períodos

ID_CRIANCA	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
1	1	1,07	9,6	11,8	27,6
7	7	24		12,6	15,8
8	2,6	0,42	4,5	8,4	16,6
13	8	11,6	31	16,4	7,8
17	1		2,7		14
27	3	1,65			13
33	0	2,62	9	7,8	7,8
37	1		2,1	9,2	
38	0	3,15	8	15,6	14,4
41	0	1,63	14,8	28,2	27,8
45	0,02		2,2	197,8	47,4
46	0,05	1,42	2,2	8,6	3
51	0,02	1	1	1,64	2,6
52	1,3	28	12	27	229,6
57	1		2,2	9,2	10,8
59	7,8		6	41,6	117,8
63	0,4	1,56	4	5,6	12,8
65	0,14	8,4	16	22,8	22,8
69	0,46	2,18	6,8	13,2	66
73	1,2	0,79	3	15,2	20,2
75	0,04	1,2	2,36	14,2	7
76	0,05	1,38	3,08		
85	0,44	1,5	41,4	35,6	
89	0,1	2,37	3,45	8,6	8,6
86	1,48	6,8	57	113,6	224,8
98	0,1	1,3	1,4	2,26	4,2
99	0,1	2	19	12,8	31
105	0,14	1,6	10,4	9,8	26,4
106	0,18	2,7	0,8		4
110	0,23	4		32,4	384,8
112	0,26	1,4	11,6	8,6	7
116	1,3	10	14,6	12,4	11,8
118	1,5	4	16	15,4	
122	1,3	13,7	36	71,4	114
126	0,2	3,7	9,6	16,8	12
138	0	0,42	1,7	1,78	10
142	1,9	26,6	63,9		
143	0,8	7,4	10,1	9,2	8,4
145	0,31	2	5,2	11,4	16
146	0,26	4,65	14,6	8,4	6,2
149	0,38	4,2	17	64,8	49,4
158	0,28	0,8	3,38	7	10,6
159	0,34	5,8	39	26,4	26,6

163	0,53	0,6	1,82	1,6	
ID_CRIANCA	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
171	0,32	0,18	0,74	1,2	0,8
175	0,15	1,03	4,29		16,6
186	0,01	0,73	2,24	13,6	8,6
187	0,07	1,01	3,78	5,6	
188	0,05	1,74	3,6	5	81,8
191	0,74	2,22	2,03	2,9	2,82
193	0,19	3,47	5,4	4	3,4
194	0,12	1,01	1,69	11	9,2
196	0,07	6,2	14,6	23,6	559
198	1,15	0,5	2,7	1,2	17,2
207	0,17	4	17,6		12
208	0,45	6,2	13,6	19	194
220	0,11	2	10,4		26,8
221	0,2	7,78		34,4	73,3
223	0,05	1,18	3,55	2,08	4,6
227	0,12	1,95	60	5,4	12
234	0,03	1,5	4	3,6	9
236	0,07	2,1	3,9	10,8	30,4
237	0,12	12	17,8	28,4	50,6
253	1,22	404,8	590		
259		0,93	2	3,56	3,4
261	0,13	2,47	20,6		61,8
267	0,09	24,3	48		125
278	15,6	5,4	8,8		26,4
286	0,19	6	3,3		14,6
288		15		428,8	513,2

Tabela 8.3 – Níveis de IgE dos lactentes do grupo alérgico nos diferentes períodos

ID_CRIANCA	Período 1	Período 2	Período 3	Período 4	Período 5
5	2,2	0,64	2,3	3	7,6
21	3	17	16	280,8	53
30	2	2,06	24	31	133,4
104	0,18	2	34,7	46	87,6
130	0,7	14	130	258,6	463
180	9,6	33,2	24,8	79	136
215	0,79	0,92	2,75	4,6	
219	0,82	4,3	18,2	16	32
231	0,15	0,8	2,4	3	16,4
241	0,06	35,3	39,8	59	34,4
247	0,39	5,8	13,2	28	53,4
251	0,39	2,18	27,4		90,8

ANEXO 9

TABELA 9.1 – Distribuição do número de lactentes de acordo com a classificação da IgE específica para clara de ovo aos 6 e 12 meses, e das manifestações clínicas.

MANIFESTAÇÃO	CLARA DE OVO (6 MESES)					CLARA DE OVO (12 MESES)				
	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL
ATOPIA										
DERMATITE	0	0	0	1	1	0	0	0	1	1
LEITE VACA	0	1	1	0	2	0	0	1	1	2
SIBILO	0	3.13	3.13	0.00	6.25	0.00	0.00	3.33	3.33	6.67
	20	8	0	1	29	17	9	1	0	27
TOTAL	62.50	25.00	0.00	3.13	90.63	56.67	30.00	3.33	0.00	90.00
	20	9	1	2	32	17	9	2	2	30
ALERGIA	62.50	28.13	3.13	6.25	100.00	56.67	30.00	6.67	6.67	100.00
	9	3	0	0	12	5	6	0	0	11
AUSENTE	75.00	25.00	0.00	0.00	100.00	45.45	54.55	0.00	0.00	100.00
	52	15	1	0	68	52	8	2	0	70
	76.47	22.06	1.47	0.00	100.00	83.87	12.903	3.23	0.00	100.00

TABELA 9.2 – Distribuição do número de lactentes de acordo com a classificação da IgE específica para leite de vaca aos 6 e 12 meses, e das manifestações clínicas.

MANIFESTAÇÃO	LEITE DE VACA (6 MESES)					LEITE DE VACA (12 MESES)				
	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL
ATOPIA										
DERMATITE	0	0	1	0	1	0	0	1	0	1
LEITE VACA	0	0.00	3.13	0.00	3.13	0.00	0.00	3.33	0.00	3.33
	0	0	2	0	2	0	0	0	2	2
SIBILO	0.00	0.00	6.25	0.00	6.25	0.00	0.00	0.00	6.67	6.67
	21	7	1	0	30	12	12	3	0	27
TOTAL	65.63	21.88	3.13	0.00	90.63	40.00	40.00	10.00	0.00	90.00
	21	7	4	0	32	12	12	4	2	30
ALERGIA	65.63	21.88	12.50	0.00	100.00	40.00	40.00	13.33	6.67	100.00
	3	7	2	0	12	4	3	4	0	11
AUSENTE	25.00	58.33	16.67	0.00	100.00	36.36	27.27	36.36	0.00	100.00
	49	15	4	0	68	41	15	6	0	62
	72.06	22.06	5.88	0.00	100.00	66.13	24.19	9.68	0.00	100.00

ANEXO 9

TABELA 9.3 – Distribuição do número de lactentes de acordo com a classificação da IgE específica para α -lactalbumina aos 6 e 12 meses, e das manifestações clínicas.

MANIFESTAÇÃO		α-Lactalbumina (6 MESES)					α-Lactalbumina (12 MESES)				
ATOPIA	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL	
DERMATITE	1	0	0	0	1	0	1	0	0	1	
	16.67	0.00	0.00	0.00	16.67	0.00	16.67	0.00	0.00	16.67	
LEITE VACA	0	0	2	0	2	0	0	1	1	2	
	0.00	0.00	33.33	0.00	33.33	0.00	0.00	16.67	16.67	33.33	
SIBILO	2	1	0	0	3	3	0	0	0	3	
	33.33	16.67	0.00	0.00	50.00	50.00	0.00	0.00	0.00	50.00	
TOTAL	3	1	2	0	6	3	1	1	1	6	
	50.00	16.67	33.33	0.00	100.00	50.00	16.67	16.67	16.67	100.00	
ALERGIA	3	1	0	0	4	2	1	1	0	4	
	75.00	25.00	0.00	0.00	100.00	50.00	25.00	25.00	0.00	100.00	
AUSENTE	9	1	1	0	11	9	1	1	0	11	
	81.82	9.09	9.09	0.00	100.00	81.82	9.09	9.09	0.00	100.00	

TABELA 9.4 – Distribuição do número de lactentes de acordo com a classificação da IgE específica para β -lactalbumina aos 6 e 12 meses, e das manifestações clínicas.

MANIFESTAÇÃO	β-Lactalbumina (6 MESES)					β-Lactalbumina (12 MESES)				
	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL
ATOPIA										
DERMATITE	0 0.00	0 0.00	1 16.67	0 0.00	1 16.67	0 0.00	0 0.00	1 16.67	0 0.00	1 16.67
LEITE VACA	0 0.00	1 16.67	0 0.00	1 16.67	2 33.33	0 0.00	0 0.00	0 0.00	2 33.33	2 33.33
SIBILO	2 33.33	1 16.67	0 0.00	0 0.00	3 50.00	1 16.67	2 33.33	0 0.00	0 0.00	3 50.00
TOTAL	2 33.33	2 33.33	1 16.67	1 16.67	6 100.00	1 16.67	2 33.33	1 16.67	2 33.33	6 100.00
ALERGIA	1 25.00	3 75.00	0 0.00	0 0.00	4 100.00	0 0.00	4 100.00	0 0.00	0 0.00	4 100.00
AUSENTE	6 54.55	5 45.45	0 0.00	0 0.00	11 100.00	5 45.45	4 36.36	2 18.18	0 0.00	11 100.00

ANEXO 9

TABELA 9.4 – Distribuição do número de lactentes de acordo com a classificação da IgE específica para caseína aos 6 e 12 meses, e das manifestações clínicas.

MANIFESTAÇÃO	CASEÍNA (6 MESES)					CASEÍNA (12 MESES)				
	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL	0 n(%)	0/1-1 n(%)	2 n(%)	3-5 n(%)	TOTAL
ATOPIA										
DERMATITE	0 0.00	1 22.33	0 0.00	0 0.00	1 25.00	0 0.00	1 16.67	0 0.00	0 0.00	1 16.67
LEITE VACA	0 0.00	1 22.33	1 16.67	0 0.00	1 25.00	0 0.00	0 0.00	1 16.67	1 16.67	1 50.00
SIBILO	2 33.33	1 22.33	0 0.00	0 0.00	2 50.00	3 50.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00	0 0.00
TOTAL	2 33.33	3 67.00	1 16.67	0 0.00	6 100.00	3 50.00	1 16.67	1 16.67	1 16.67	6 100.00
ALERGIA	3 75.00	1 25.00	0 0.00	0 0.00	4 100.00	2 50.00	2 50.00	0 0.00	0 0.00	4 100.00
AUSENTE	10 91.00	1 1.00	0 0.00	0 0.00	11 100.00	10 91.00	1 1.00	0 0.00	0 0.00	11 100.00

ANEXO 10

Tabela 10.1- Distribuição numérica e % dos lactentes para os resultados do teste cutâneo e IgE específica para os alérgenos inalantes aos 6 meses de vida

6 MESES	IgE ESPECÍFICA		TOTAL
TESTE ALÉRGICO	POSITIVO*	NEGATIVO	
POSITIVO*	3	9	12 (11,4%)
NEGATIVO	34	59	93 (88,6%)
TOTAL	37 (35,2%)	68 (64,8%)	105 (100%)

* Positivo: Teste cutâneo (pápula ≥ 3 mm) e IgE específica (a partir da classe 0/1) para um dos alérgenos (poeira, ácaro D1, ácaro D2) - Coeficiente de Kappa = -0,06

Tabela 10.2 - Distribuição numérica e % dos lactentes para os resultados do teste cutâneo e IgE específica para os alérgenos inalantes aos 12 meses de vida

12 MESES	IgE ESPECÍFICA		TOTAL
TESTE ALÉRGICO	POSITIVO	NEGATIVO	
POSITIVO	5	10	15 (15%)
NEGATIVO	36	49	85 (85%)
TOTAL	41 (41%)	59 (59%)	100 (100%)

* Positivo: Teste cutâneo (pápula ≥ 3 mm) e IgE específica (a partir da classe 0/1) para um dos alérgenos (poeira, ácaro D1, ácaro D2) - coef. de Kappa = -0,053

Tabela 11.1 – Distribuição numérica e % dos lactentes A e NA de acordo com o ponto de corte estimado pela curva

ROC da IgE de cordão.

Cut-off para IgE de cordão	Lactentes A	Lactentes NA	Total
$\geq 0,19$	22 (22,92%)	35 (36,46%)	57 (59,4%)
$< 0,19$	9 (9,38%)	30 (31,25%)	39 (40,6%)
Total	31 (32,3%)	65 (67,71%)	96 (100%)

Tabela 11.2 – Distribuição numérica e % dos lactentes A e NA de acordo com o ponto de corte estimado pela curva

ROC da IgE aos 12 meses.

Cut-off para IgE de cordão	Lactentes A	Lactentes NA	Total
$\geq 16,6$	23 (25,84%)	28 (31,46%)	51 (57,3%)
$< 16,6$	6 (5,62%)	33 (37,08%)	38 (42,7%)
Total	28 (31,46%)	60 (68,54%)	89 (100%)

ANEXO 12

Tabela 12.1 – Distribuição numérica e % dos lactentes A e NA com níveis elevados de IgE de cordão e história familiar positiva para atopia.

IgE cordão $\geq 0,19$UI/ml E HF positiva	Lactentes A	Lactentes NA	Total
Presente	15 (15,15%)	18 (18,18%)	33 (33,33%)
Ausente	16 (16,16%)	50 (50,51%)	66 (66,67%)
Total	31 (31,31%)	68 (68,69%)	99 (100%)

Tabela 12.2 – Distribuição numérica e % dos lactentes A e NA com níveis elevados de IgE aos 12 meses e história familiar positiva para atopia.

IgE cordão $\geq 16,6$UI/ml E HF positiva	Lactentes A	Lactentes NA	Total
Presente	14 (14,89%)	11 (11,70%)	25 (26,60%)
Ausente	15 (15,96%)	54 (57,45%)	69 (73,40%)
Total	29 (30,85%)	65 (69,15%)	94 (100%)

ANEXO 13

Tabela 13.1 – Distribuição numérica e % dos lactentes para níveis de IgE de cordão e história familiar de atopia nos grupos I, II, III e IV (Teste Exato de Fisher p= 0,085)

Grupo da HF	IgE cordão $\geq 0,19$ UI/ml	IgE cordão $< 0,19$ UI/ml	Total
I	7 (7,29%)	0	7 (7,29%)
II	11 (11,46%)	5 (5,21%)	16 (16,67%)
III	15 (15,63%)	13 (13,54%)	28 (29,17%)
IV	24 (25%)	21 (21,88%)	45 (46,88)
Total	57 (59,38%)	39 (40,63%)	96 (100%)

Tabela 13. 2 – Distribuição numérica e % dos lactentes para níveis de IgE de cordão e história familiar de atopia nos grupos I + II + III e IV (Teste χ^2 p= 0,2576)

Grupo da HF	IgE cordão $\geq 0,19$ UI/ml	IgE cordão $< 0,19$ UI/ml	Total
I + II + III	33	18	51 (53%)
IV	24	21	45 (47%)
Total	57 (59%)	39 (41%)	96 (100%)

ANEXO 14

Tabela 14.1 – Análise descritiva do Log IgE em sangue de cordão, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo e mediana para os lactentes A e NA com renda familiar ≤ 3 salários mínimos (SM).

Atopia	SM	Nº medidas	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Presente	≤ 3	12	0,014	0,57	-0,74	-0,048	1,23
Ausente	≤ 3	20	-0,57	0,79	-2,04	-0,62	0,89

Tabela 14.2 – Análise descritiva do Log IgE em sangue de cordão, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo e mediana para os lactentes A e NA quando havia unidade no domicílio.

Atopia	Unidade	Nº medidas	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Presente	Sim	10	0,053	0,75	-0,72	-0,14	1,23
Ausente	Sim	15	-0,83	0,64	-2,04	-0,92	0,17

ANEXO 15

Tabela 15.1 – Análise descritiva do Log IgE aos 12 meses, com valores da média, DP (desvio padrão), máximo, mínimo e mediana para os lactentes A e NA do sexo masculino.

Atopia	Sexo	Nº medidas	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Presente	M	16	1,77	0,47	1,11	1,71	2,78
Ausente	M	31	1,38	0,67	0,45	1,11	2,74

Tabela 15.2 – Análise descritiva do Log IgE aos 12 meses, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo e mediana para os lactentes A e NA da raça negra (N).

Atopia	Raça	Nº medidas	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Presente	N	16	1,69	0,68	0,47	1,75	2,78
Ausente	N	21	1,11	0,61	0,41	0,96	2,74

ANEXO 16

Tabela 16.1 – Análise descritiva do Log IgE aos 12 meses, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo e mediana para os lactentes A e NA com renda familiar ≤ 3 salários mínimos (SM).

Atopia	SM	Nº medidas	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Presente	≤ 3	12	0,014	0,57	-0,74	-0,048	1,23
Ausente	≤ 3	20	-0,572	0,79	-2,04	-0,62	0,89

Tabela 16.2 – Análise descritiva do Log IgE aos 12 meses, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo e mediana para os lactentes A e NA quando havia presença de animais no domicílio.

Atopia	Animais	Nº medidas	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Presente	Sim	17	1,68	0,62	0,47	1,58	2,78
Ausente	Sim	43	1,31	0,59	-0,09	1,20	2,71

Tabela 16.3 – Análise descritiva do Log IgE aos 12 meses, com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo e mediana para os lactentes A e NA quando havia plantas no domicílio.

Atopia	Plantas	Nº medidas	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Presente	Sim	13	1,72	0,57	0,47	1,69	2,78
Ausente	Sim	18	1,23	0,68	-0,09	1,15	2,71

ANEXO 17

Tabela 17.1 – Análise descritiva do Log IgE aos 12 meses, com valores da média, DP (desvio padrão), máximo, mínimo e mediana para os lactentes A e NA quando o tempo de amamentação foi inferior a 6 meses.

Atopia	Plantas	Nº medidas	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo
Presente	Sim	12	1,77	0,47	1,11	1,71	2,60
Ausente	Sim	28	1,33	0,64	0,53	1,09	2,74

ANEXO 18

Tabela 18.1 – Distribuição numérica e % dos lactentes para níveis de IgE aos 12 meses e história familiar de atopia nos grupos I, II, III e IV

Grupo da HF	IgE $\geq 0,16$ UI/ml	IgE $< 0,16$ UI/ml	Total
I	5 (5,62%)	1 (1,12%)	6 (6,74%)
II	8 (8,99%)	5 (5,62%)	13 (14,61%)
III	12 (13,48%)	15 (16,85%)	27 (30,34%)
IV	26 (29,21%)	17 (19,10%)	43 (48,31%)
Total	51 (57,30%)	38 (42,70%)	89 (100%)

Tabela 18. 2 – Distribuição numérica e % dos lactentes para níveis de IgE aos 12 meses e história familiar de atopia positiva (grupos I + II + III) e negativa (grupo IV) - (Teste χ^2 p= 0,560)

Grupo da HF	IgE cordão $\geq 16,6$ UI/ml	IgE cordão $< 16,6$ UI/ml	Total
I + II + III	25	21	46 (52%)
IV	26	17	43 (48%)
Total	51 (57%)	38 (43%)	89 (100%)

Tabela 19.1 – Análise descritiva da IgE e Log(IgE) com valores da média, DP(desvio padrão), máximo, mínimo, mediana e média geométrica nos 5 períodos para o grupo alérgico.

Idade	Nº de casos	Variável IgE (UI/ml)	Nº de medidas	Média	DP	Mínimo	Mediana	Máximo	MG
Cordão	12	Log IgE	12	-0,15	0,61	-1,22	-0,12	0,98	0,70
		IgE		1,69	2,66	0,06	0,70	9,60	
3 meses	12	Log IgE	12	0,62	0,62	-0,19	0,48	1,54	4,18
		IgE		9,80	12,56	0,64	3,24	35,3	
6 meses	12	Log IgE	12	1,18	0,53	0,36	1,32	2,11	15,34
		IgE		27,90	34,4	2,30	21,10	130,0	
9 meses	12	Log IgE	11	1,45	0,69	0,47	1,49	2,44	28,18
		IgE		73,54	100,0	3,0	31,0	280,8	
12 meses	12	Log IgE	11	1,76	0,48	0,88	1,72	2,66	58,21
		IgE		100,69	127,76	7,60	53,40	463,00	

ANEXO 20

TABELA 20.1 - ANÁLISE DESCRITIVA DA IgE ESPECÍFICA (valores em SU/ml) PARA ALIMENTOS E INALANTES AOS 6 MESES DE ACORDO COM AS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.

Alérgeno	Atopia	Nº de medidas	Média	DP	Mínimo	Mediana	Maximo
CLARA DE OVO	PRESENTE	32	2,35	6,68	0	0,125	30,45
	ALERGIA	12	0,38	0,52	0	0,215	1,80
	AUSENTE	68	0,37	0,78	0	0,015	5,29
LEITE DE VACA	PRESENTE	32	1,39	2,92	0	0,215	14,59
	ALERGIA	12	1,88	2,59	0	0,820	7,23
	AUSENTE	68	0,62	1,27	0	0,02	5,55
F78	PRESENTE	6	2,61	2,23	0	2,395	6,56
	ALERGIA	4	0,19	0,39	0	0	0,77
	AUSENTE	11	0,46	1,23	0	0	4,07
F76	PRESENTE	6	2,41	3,87	0	0,325	9,57
	ALERGIA	4	2,31	2,15	0	2,06	5,12
	AUSENTE	11	1,84	1,99	0	0,560	4,75
F77	PRESENTE	6	8,53	15,64	0,05	2,65	40,21
	ALERGIA	4	1,35	1,10	0	1,360	2,68
	AUSENTE	11	1,07	1,26	0	0,440	3,32
POEIRA	PRESENTE	32	0,33	0,60	0	0	2,21
	ALERGIA	12	0,35	0,42	0	0,055	1,12
	AUSENTE	68	0,29	0,71	0	0	4,46
ÁCAROD1	PRESENTE	32	0,39	0,75	0	0	3,60
	ALERGIA	12	0,50	0,69	0	0,265	2,10
	AUSENTE	68	0,15	0,31	0	0	1,23
ÁCAROD2	PRESENTE	32	0,24	0,40	0	0	1,63
	ALERGIA	12	0,02	0,08	0	0	0,26
	AUSENTE	68	0,31	0,92	0	0	6,95

TABELA 20.2 - ANÁLISE DESCRITIVA DA IgE ESPECÍFICA (Valores em SU/ml)
PARA ALIMENTOS E INALANTES AOS 12 MESES DE ACORDO COM AS
MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS.

Alérgeno	Atopia	Nº de medidas	Média	DP	Mínimo	Mediana	Maximo
CLARA DE OVO	PRESENTE	30	4,80	16,61	0	0,250	89,14
	ALERGIA	11	0,98	1,16	0	0,570	3,45
	AUSENTE	62	0,37	1,02	0	0,03	6,17
LEITE DE VACA	PRESENTE	30	5,16	14,92	0	1,055	80,93
	ALERGIA	11	2,93	3,95	0	1,13	12,91
	AUSENTE	62	0,94	1,72	0	0,18	8,16
F78	PRESENTE	6	6,96	12,12	0	1,325	30,82
	ALERGIA	4	0,84	0,99	0	0,710	1,93
	AUSENTE	11	0,65	1,73	0	0	5,74
F76	PRESENTE	6	9,61	17,34	0	2,670	44,54
	ALERGIA	4	5,23	7,06	0,16	2,555	15,66
	AUSENTE	11	2,51	2,76	0	1,750	7,81
F77	PRESENTE	6	26,77	49,54	0	6,650	126,69
	ALERGIA	4	3,39	3,84	0,62	1,975	8,99
	AUSENTE	11	1,51	1,73	0	1,080	4,90
POEIRA	PRESENTE	30	0,68	1,37	0	0,02	6,29
	ALERGIA	11	0,51	0,81	0	0,04	2,38
	AUSENTE	62	0,56	1,72	0	0	12,28
ÁCAROD1	PRESENTE	30	0,88	2,16	0	0,05	10,81
	ALERGIA	11	0,68	1,11	0	0,15	2,98
	AUSENTE	62	0,47	1,75	0	0	11,61
ÁCAROD2	PRESENTE	30	1,45	5,76	0	0,005	31,73
	ALERGIA	11	0,09	0,25	0	0	0,84
	AUSENTE	62	1,34	8,76	0	0	68,90

ANEXO 21

Tabela 21.1 – Coeficiente de correlação entre níveis séricos de IgE total e IgE específica para alérgenos inalantes e alimentares em lactentes atópicos (Lactentes A).

ALÉRGENO	COEF. CORRELAÇÃO DE PEARSON
Clara de ovo	-0,244
Leite de vaca	0,027
Acaro D1	-0,017
Acaro D2	0,08

Tabela 21.2 – Coeficiente de correlação entre níveis séricos de IgE total e IgE específica para alérgenos inalantes e alimentares em lactentes não atópicos (Lactentes NA).

ALÉRGENO	COEF. CORRELAÇÃO DE PEARSON
Clara de ovo	-0,114
Leite de vaca	-0,029
Acaro D1	-0,038
Acaro D2	0,153

ANEXO 22

Tabela 22.1 – Distribuição do número e frequência de lactentes com IgE específica positiva

(classe >1) e negativa (classe 0) para leite de vaca aos 6 e 12 meses, no grupo de lactentes atópicos. McNemar's Test realizado para comparação da distribuição por classe entre 6 e 12 meses – $p < 0,05$

		IgE 12 meses		
IgE 6 meses	0	>1	Total	
0	10	9	19	63.33%
	33.33	30.00		
	52.63	47.37		
	83.33	50.00		
>1	2	9	11	36.67%
	6.67	30.00		
	18.18	81.82		
	16.67	50.00		
Total	12	18	30	
	40%	60%	100%	

Frequency Missing = 2

McNemar's Test

Statistic = 4.455 DF = 1 Prob =

0.035

0.035

ANEXO 23

Tabela 23.1 – Coeficientes de regressão estimados para 32 conjuntos assumindo o modelo $\text{Log}(IgE) = \alpha + \beta_1 \text{PER} + \beta_2 \text{PER}^2 + \beta_3 \text{PER}^3$

OBS	Id_crian	α	PER	PER2	PER3
1	1	-0.04185	-0.00553	0.03432	-0.001988
2	7	0.84510	0.32948	-0.05882	0.002819
3	8	0.36691	-0.46710	0.11107	-0.005546
4	13	0.87986	0.08901	0.00405	-0.000962
5	41	-2.04576	1.03838	-0.10676	0.00384
6	46	-1.25651	0.52134	-0.03901	0.000660
7	52	0.11394	0.99698	-0.22903	0.014947
8	65	-0.83387	0.83379	-0.10392	0.004150
9	69	-0.33724	0.25280	-0.00874	-0.000150
10	76	-1.30103	0.66234	-0.06068	0.000000
11	86	0.17026	0.07890	0.06367	-0.005463
12	89	-0.97035	0.58193	-0.06525	0.002515
13	105	-0.88085	0.54488	-0.05558	0.002164
14	106	-0.74473	0.86689	-0.19008	0.010600
15	110	-0.63827	0.50079	-0.02911	0.000000
16	122	0.12041	0.44277	-0.04226	0.001571
17	138	-2.05779	0.88296	-0.11878	0.005529
18	143	-0.09007	0.47828	-0.06358	0.002568
19	146	-0.59683	0.64061	-0.07581	0.002666
20	158	-0.56217	0.14555	0.01016	-0.000944
21	159	-0.49370	0.61501	-0.05947	0.001781
22	186	-1.95784	0.69672	-0.05228	0.001216
23	187	-1.15490	0.50448	-0.04276	0.001133
24	188	-1.30377	0.85717	-0.13418	0.007089
25	191	-0.11547	0.20070	-0.02561	0.001077
26	196	-1.15490	1.06853	-0.16596	0.008716
27	223	-1.31679	0.75415	-0.10371	0.004541
28	227	-1.01707	0.82041	-0.09579	0.003442
29	234	-1.52451	0.88066	-0.11977	0.005298
30	236	-1.13278	0.66912	-0.08246	0.00751
31	261	-0.88606	0.48585	-0.01987	0.000000
32	278	0.53795	0.06187	0.00098	0.000000

Tabela 23. 2 – Parâmetros Estimados para a curva média.

α médio	β_1 médio	β_2 médio	β_3 médio
-0.6682	0.5322	-0.0602	0.0024

Tabela 23. 3 – Valores dos intervalos de confiança de 95%.

Período	Log(IgE sérico) Estimado	Limite Inferior Estimativa	Limite Superior Estimativa	Limite Inferior Indivíduo	Limite Superior Indivíduo
0	-0,6681	-1,1025	-0,2338	-3,4342	2,0979
1	-0,1937	-0,5280	0,1406	-2,3225	1,9350
2	0,1748	-0,1086	0,4583	-1,6303	1,9799
3	0,4520	0,1970	0,7069	-1,1716	2,0755
4	0,6521	0,4148	0,8894	-0,8589	2,1631
5	0,7897	0,5577	1,0217	-0,6877	2,2671
6	0,8792	0,6371	1,1212	-0,6624	2,4207
7	0,9350	0,6715	1,1985	-0,7429	2,6129
8	0,9716	0,6838	1,2593	-0,8610	2,8041
9	1,0034	0,6925	1,3142	-0,9762	2,9830
10	1,0448	0,7020	1,3877	-1,1382	3,2279
11	1,1104	0,6958	1,5251	-1,5302	3,7510
12	1,2145	0,6480	1,7810	-2,3932	4,8223

Tabela 23.4 – Tabela descritiva dos níveis da IgE de lactentes saudáveis

Variável	Período	N	Média	D.P.	Mínimo	Mediana	Máximo	Média Geométrica
IgE	1	31	0,87	1,86	0,009	0,14	8,00	0,20
Log(IgE)	1	31	-0,70	0,77	-2,04	-0,85	-2,04	
IgE	2	32	4,90	6,42	0,42	2,20	28,0	2,73
Log(IgE)	2	32	0,43	0,46	-0,37	0,34	1,44	
IgE	3	31	13,08	15,6	0,80	6,80	60,0	7,21
Log(IgE)	3	31	0,85	0,48	-0,09	0,83	1,77	
IgE	4	29	17,9	22,9	1,78	9,80	113,6	11,15
Log(IgE)	4	29	1,04	0,41	0,99	0,25	2,05	
IgE	5	23	21,04	26,2	2,82	10,6	114,0	13,06
Log(IgE)	5	23	1,11	0,41	0,45	1,02	2,05	

Nota: A média geométrica é o antilog da média da variável transformada Log(IgE).

Períodos 1,2,3,4,5 (níveis da IgE em sangue de cordão, aos 3, 6, 9, 12 meses)

***TRABALHO
PUBLICADO
(1999)***

Genetic and environmental influences on atopic immune response in early life

N. López¹, S. de Barros-Mazón², M.M. dos Santos Vilela¹, C. Moreira Silva³
and J. Dirceu Ribeiro¹

¹Department of Pediatrics, ²Department of Clinical Pathology and ³Research Committee, State University of Campinas (UNICAMP), Campinas, Brazil

SUMMARY

The purpose of our study was to carry out a prospective follow-up of 114 newborns at term (including three pairs of twins), regarding clinical manifestations for atopy during the first year of life. Their IgE levels in cord blood samples, at 3, 6, 9 and 12 months of age were measured and the influence of race, sex, breast-feeding, maternal smoking, family income, month of birth, family history and personal manifestations of atopic disease were evaluated. Total serum immunoglobulin E was quantified by microparticle enzyme immunoassay (MEIA). The study group consisted of 60 (53%) male neonates, 67 (59%) Caucasians and 47 (41%) blacks. In the clinical follow-up, 32 (28.1%) infants developed obvious atopic disease: 29 infants presented recurrent wheezing, two had cow's milk allergy and one had atopic dermatitis. Probable atopic disease developed in 12 (10.5%) infants, whereas 70 (61.4%) infants showed no manifestations. Cord blood IgE levels in infants with obvious atopic disease was higher when compared to those without ($p = 0.024$), with 70.97% sensitivity and 46.2% specificity. IgE levels were also significantly different up to 12 months in these groups ($p = 0.0001$). When the sensitivity was 82.1% and the specificity 54.1%. At this age, the IgE levels were higher in infants with obvious atopy than nonatopic disease in relation to male sex ($p = 0.015$), black race ($p = 0.009$), breast-feeding for less than 6 months ($p = 0.011$) and when the family income was less than three times the minimum wage (about US \$300) ($p = 0.006$). There was no association between IgE levels and family history of atopy. We concluded that immune response for atopy was in a large degree influenced by environmental factors and serum IgE at 12 months was a good marker for identifying infants with risk of atopic disease in early life.

Key words: Cord blood IgE - Atopic disease - Family history - Atopy prediction

INTRODUCTION

The high prevalence of atopic diseases in industrialized and developing countries (1) has generated interest in identifying infants with a genetically determined propensity for atopic disease, who would benefit from preventive measures (2, 3).

The fetus is considered capable of IgE production from the 11th week of gestation (4). Some authors have reported no relation between total or specific IgE levels in maternal and cord blood serum (5-7). Others have suggested that the presence of specific IgE in cord blood is a sign of early intrauterine sensitization against foreign allergens, although the levels are low (6-10).

The cord blood IgE was considered a good predictor of the atopic disease with sensitivity up to 70% (6-13). However, in the last decade, the predictive capacity of cord blood IgE has been questioned (7, 14-16).

The aim of the present study was to carry out the clinical follow-up and analyze the immune response for atopy in a group of unselected newborns. According to clinical manifestations for atopy, influences of race, sex, breast-feeding, family income, month of birth and family history of atopy were taken into account to evaluate the IgE production in the first year of life.

MATERIALS AND METHODS

Subjects

From March 1996 to May 1997, 262 randomized term neonates born in a women's health care center, were included in a prospective cohort study. For the follow-up only healthy newborns with a weight higher than 2,500 g were considered. Of the women contacted (261),

APPROVED

Date 03-12-99

111 (42.5%) agreed to participate in the study with their 114 infants (including three pairs of nonidentical twins). They were questioned about family history for atopy and the infant was considered to have a positive family history whenever parents, siblings or grandparents suffered from one or more atopic disorders (asthma, eczema, rhinitis, food allergy). Maternal atopy was confirmed by a positive skin prick test or a high IgE level (>180 IU/ml) without helminthic infestation.

Blood sampling

Cord blood samples were collected immediately after delivery by using standard procedures which included careful cleansing of the cord and strict puncture of the umbilical vein to avoid maternal contamination. A serum sample was obtained from the newborns and also at 3, 6, 9, 12 months of age. A maternal blood sample was collected once for serum IgE measurement. The serum was separated and stored at -80°C until assayed.

Laboratory methods

Total IgE was measured using an ultrasensitive enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), total IgG assay (Ahnelt Laboratories), based on microparticle enzyme immunoassay (MEIA) technology, as previously described (17). Briefly, the patient's IgE bound to the anti-IgE antibody-coated microparticles forming an antibody-analyte complex. Then, the anti-IgE specific alkaline phosphatase conjugate was added and bound to the complex. After the addition of the substrate (4-methylumbelliferyl phosphate), a fluorescent product was measured by the MEIA optical assembly. The results were expressed in international units per milliliter ($1 \text{ IU/ml} = 2.4 \mu\text{g of IgE/l}$). The minimum sensitivity of the assay was 0.048 IU/ml .

Total serum IgA was measured by nephelometry (Beckman Instruments, Inc., Galway, Ireland) in cord blood samples. An IgA level $\geq 3.23 \text{ mg/dl}$ was considered to represent contamination of the cord serum with maternal serum, and the sample was excluded. This criterion has been used by other authors (18, 19).

Clinical assessment

The same physician saw every infant at 3, 6, 9, and 12 months of age at the university hospital to document evidence of atopic disease and to perform skin prick tests on their mothers. Additional examinations were performed at other intervals when necessary. The mothers answered a standardized questionnaire designed to obtain detailed information about maternal smoking during pregnancy, family income, clinical manifestations of their babies (episodes of wheezing, skin eruptions, gas-

trointestinal disturbances, medications, infections including otitis media) and duration of breast-feeding.

The following items were regarded as evidence of atopic disease: i) atopic dermatitis: eczema which was diagnosed by the criteria of Hanifin and Rajka (20); ii) recurrent wheezing: wheezing on at least two occasions in which the infants showed a good response to a β -adrenergic agonist; and iii) history of an immediate-type reaction (urticaria and/or vomiting, diarrhea and/or wheezing) to a particular food on repeated occasions (at least twice), which occurred within 1 h after ingestion.

Probable atopic disease referred to other single manifestations that could not be diagnosed as atopic disease, such as single episode of urticaria, wheezing and also pruritic erythematous papules after insect biting.

All infants were investigated for helminthic infestation at 6 and 12 months of age and they were excluded when the exam was positive.

The following allergen extracts were used to perform the skin prick tests on the mothers: dust mites (*Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*), house dust, mould, animal and cat epithelia. The extracts were obtained from Merck S.A Laboratories (R.J., Brasil). Histamine (10 mg/ml) was used as a positive control and diluent saline solution as a negative control. Skin prick tests were considered positive if after 15-20 min, half of the sum of the largest diameter and its perpendicular was at least 3 mm.

Ethics

This study was approved by the medical ethics committee of the University Hospital and informed consent was provided by the parents before enrolling their child in the study.

Statistical methods

Statistical analyses were performed using a statistical analysis system (SAS), release 6.12 (21). Mean values (geometric mean) and standard deviations (SD) were calculated from logarithmically transformed values, since the IgE values were not normally distributed. Student's *t*-test or Mann-Whitney U-test were used to compare the mean IgE levels from atopic and nonatopic infants with regard to gender, race, family income, breast-feeding, maternal smoking, and whether or not the values were normally distributed. The cut-off points for IgE levels in each period were calculated by the receiver operator characteristic curve (ROC). Analysis of variance (ANOVA) was used to study the IgE levels from each infant according to development of atopy and the relationship between IgE levels, clinical manifestations and family history of atopy. The Kruskal-Wallis test was used to analyze cord blood IgE levels and the

month of birth. The association between IgE levels and a family history of atopy was analyzed using the chi-square test. The results were considered significant when p -values < 0.05 . All the comparative analyses included only infants with obvious atopy and the nonatopic groups.

RESULTS

Clinical manifestations

The study group contained 60 (53%) males, 67 (59%) Caucasians and 47 (41%) blacks. During the follow-up to 12 months of age, 32 (28%) developed obvious atopic disease: 29 presented recurrent wheezing, two had developed cow's milk allergy and one had developed atopic dermatitis. Probable atopic disease developed in 12 (10.5%) infants whereas 70 (61.5%) infants showed no manifestations. Three cord blood samples (2.7%) were excluded from the analyses because of probable maternal blood contamination. One sample at 6 months and two samples at 12 months were also excluded due to helminthic infection.

IgE levels and development of atopy

In the follow-up from birth through 12 months, IgE levels increased with the age of the infant in all groups (Fig. 1). The mean IgE levels were different in all periods evaluated ($p = 0.0001$), except between 6 and 9 months. ANOVA showed higher mean IgE levels in the obviously atopic group when compared to nonatopic group ($p = 0.0004$) at all intervals.

IgE levels as a predictor of atopy

The mean cord IgE levels were higher ($p = 0.0249$) in the obviously atopic group (1.80 IU/ml) than in the

nonatopic group (0.81 IU/ml). For prediction, a cut-off of 0.19 IU/ml was obtained by ROC. Thus, elevated cord IgE levels were found in 22/31 (70.97%) newborns in the obviously atopic group and in 35/68 (53.9%) newborns in the nonatopic group. The sensitivity and positive predictive value was 70.97% and 38.6%, respectively. The specificity was 46.2%.

At 12 months of age, the cut-off was 16.6 IU/ml with an improved sensitivity (82.14%), specificity (54.10%) and a positive predictive value (45%).

Influence of race, gender and family history of atopy on IgE levels

There was no difference in cord blood IgE levels between infants from the obviously atopic and nonatopic groups when the values were compared in relation to gender (males: $p = 0.0636$; females: $p = 0.4807$) and race (black: $p = 0.1516$; Caucasian: $p = 0.4200$). At 12 months of age, the mean IgE levels were statistically different for males ($p = 0.0153$) and blacks ($p = 0.0096$) from the obviously atopic group when compared to the nonatopic group (Fig. 2). For female newborns and Caucasians there were no differences in IgE levels.

There were 53.5% (61/114) infants with a family history of atopy; 34.4% (21/61) of these developed obvious atopic disease, 11.5% (7/61) probable atopic disease, while 54.1% (33/61) had no clinical manifestations. Among the infants with high and low cord blood IgE levels, 57.9% (33/57) and 46.1% (18/39), respectively, had positive family history for atopy. There was no association between high cord blood IgE levels and a family history for atopy (χ^2 , $p = 0.2576$). The negative

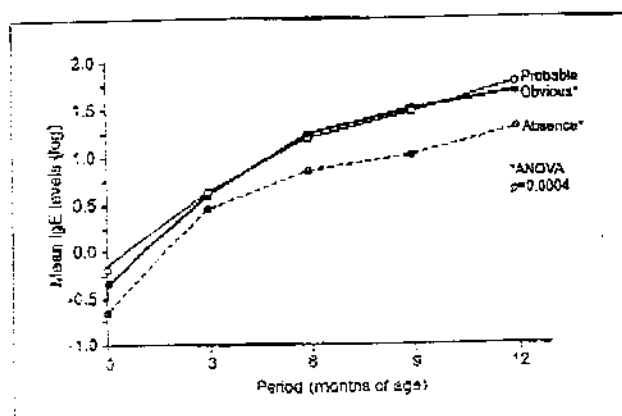


Fig. 1. Average IgE levels (log) at various ages in infants who developed obvious, probable or absence of atopic disease during the first year of life.

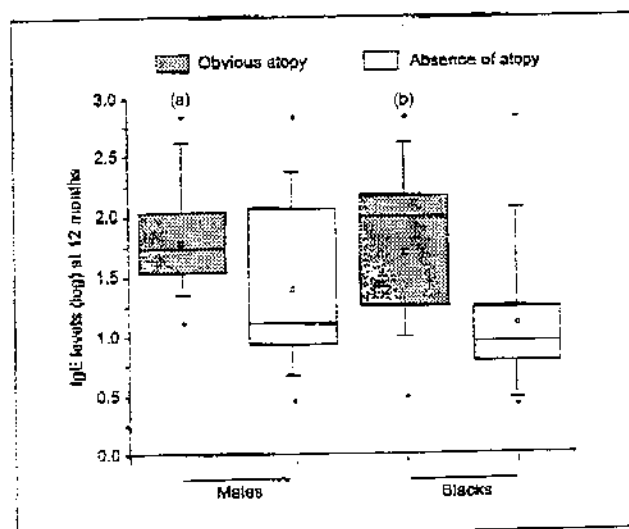


Fig. 2. IgE values (log) at 12 months of age in the obvious and absence of atopy in male infants (a) $p < 0.05$ and in black infants (b) $p < 0.01$.

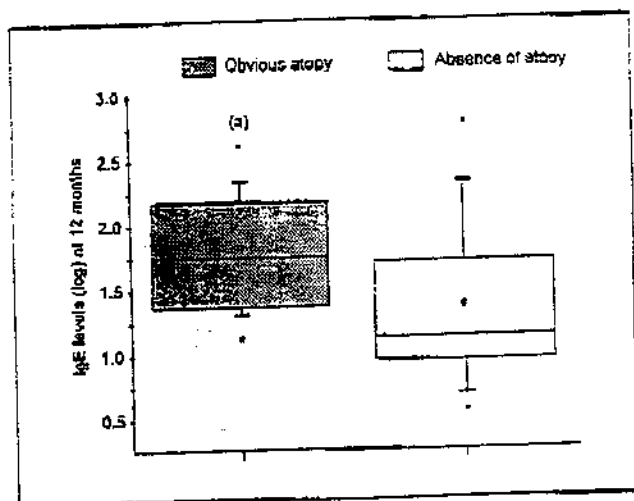


Fig. 3. IgE values (log) at 12 months of age in the obvious atopy and absence of atopy groups, in infants breast-fed for less than 6 months (a) $p > 0.05$.

association was also found at 12 months (χ^2 , $p = 0.560$). In addition, the IgE levels in cord blood or at 12 months were not influenced by positive family history of atopy in infants with obvious atopic disease and without atopy (ANOVA, $p = 0.7319$).

Influence of breast-feeding and maternal smoking on IgE levels

At 12 months of age, infants in the obvious atopic group that had been breast-fed for less than 6 months, presented mean IgE levels higher than infants in the nonatopic group ($p = 0.0116$) (Fig. 3). For a longer period of breast-feeding there was no difference in IgE levels in these two groups.

Maternal smoking during the pregnancy was examined in relation to serum IgE concentrations in cord blood. Twenty-two (23%) mothers were smokers 74 (77%) were non-smokers. There was no association between IgE levels in cord blood and smoking mothers ($p = 0.9813$).

Influence of family income and the seasons on IgE levels

Thirty-two (40%) families received less than three times the minimum wage (<US \$300) a month, 34 (42.5%) received four to seven times the minimum wage (US \$500-1,000) and 14 (17.5%) received more than eight minimum wages (>US \$1,200). The relation between family income, IgE levels and atopy was analyzed at birth and at 12 months. The IgE levels in newborns ($p = 0.0334$) and at 12 months ($p = 0.0060$) were higher in the obvious atopic group than in the nonatopic group when the family income was lower than three times the minimum wage (Fig. 4). There was no difference in these two groups when the salary was higher.

Cord blood IgE concentrations were analyzed according to the month of birth to detect seasonal influences. The levels were higher in the autumn, but they were not statistically significant ($p = 0.7378$).

Family history and family history plus IgE levels as predictors of atopy

Among infants with obvious atopic disease, 65.6% (21/32) had a positive family history of atopy and 47% (33/70) of the nonatopic group had a positive family history. Thus, the sensitivity of family history was 65.6%, the specificity 52.8% and the positive predictive value 38.8%.

The influence of family history and IgE levels in cord blood and at 12 months on the development of atopic disease were also evaluated. The sensitivity was low (48%) in both analyses, but the specificity was high, 73.5% in cord blood and 82% at 12 months.

DISCUSSION

The inheritance of atopy is polymorphic and the variations in a large number of genes can confer interindividual variability in IgE response to allergens. Environmental factors can also influence potentially the penetrance and the expression of the atopic phenotype (22).

The genetic influence on IgE levels and development of atopy have been documented. Some studies have reported high cord blood IgE levels in infants, especially when the mother was atopic (8, 10, 23). Others have revealed high incidence of atopic infants when the fam-

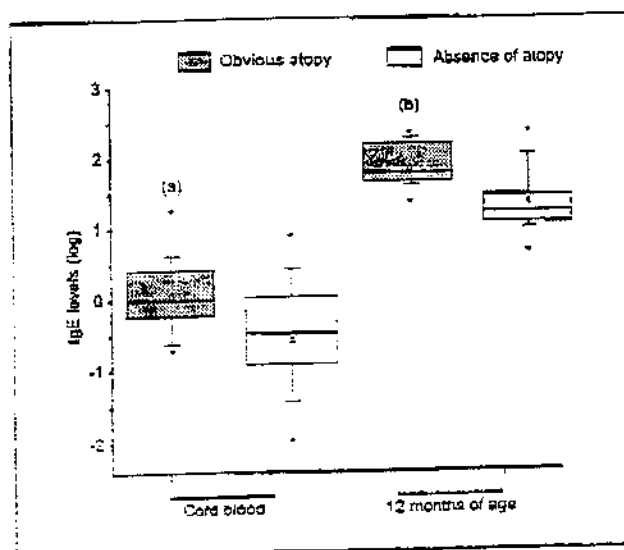


Fig. 4. IgE values (log) in cord blood (a) $p < 0.05$ and at 12 months of age (b) $p < 0.01$ in the obvious atopy and absence of atopy groups, in infants from families with low income.

ily history of atopy was positive (12, 14). In the present study, 53.5% (61/114) of infants had positive family history of atopy and a high incidence of these (34.4%; 21/61) developed obvious atopic disease. However, no relationship between family history and IgE levels have been observed, perhaps due to differences in recording the dates. Most studies have considered only the history of atopy of the parents and siblings, but we extended this to the grandparents as well. Moreover, the infants may not have had sufficient environmental exposures to demonstrate elevated IgE levels.

Significant associations between influence of genetic differences on sex or race and atopy have been demonstrated. Male infants may have higher IgE levels (8, 24, 25) or incidence of atopy, specifically asthma (26, 27). Similar findings have been reported for race, with higher IgE levels in blacks than Caucasians (28, 29). We also found higher IgE levels at 12 months of age in male and black infants with obvious atopic disease, but not on cord blood. These findings suggest a greater sensitization in these infants and may again reflect environmental influences on genetic background.

Various prenatal and postnatal environmental factors have been suspected to influence IgE levels and the development of atopy. Reported relationships between breast-feeding and atopy have been conflicting. Low risk of recurrent wheezing (30), reduced incidence of atopy and IgE levels (6, 11, 31) have occurred when the duration of breast-feeding was up to 3-6 months, while other studies have shown no association (32, 33). For short-term breast-feeding, we detected higher IgE levels at 12 months in infants with obvious atopic disease. This may suggest a protective effect of human milk on sensitization.

Maternal smoking during pregnancy was not associated with increased cord blood IgE levels. There is not a consensus on this subject and similar findings have been reported by some authors (24, 34-37), while others found a positive association (38, 39).

The influence of socioeconomic class on the prevalence of allergic disorders have been demonstrated by high percentage of infants who developed rhinitis and asthma among lower social group (26, 27). On the other hand, several studies revealed the opposite, which can reflect a Western life-style (40, 41). In the population studied we observed a relationship between low family income and higher IgE levels in infants with obvious atopic disease, which can be associated with home allergens caused by damp housing, close contact with pets, dietary characteristics, industrial pollution, etc.

In autumn (March, April, May) we found peak IgE cord blood values, although it was not statistically significant. Among Belgian infants, Kimpen *et al.* (18) observed lower IgE levels in the autumn, with peak values in the spring. Other authors have found the same re-

sults (24, 25, 42). These studies suggest that the month of birth can influence the cord blood IgE levels and opposite findings may be due to differences in climatic characteristics among the countries.

Since 1990, most studies have reported a negative association between neonatal serum IgE levels and a predisposition for atopic disease. A poor sensitivity (less than 20%) and low positive predictive value of elevated cord blood IgE for atopic manifestations have been demonstrated (7, 14, 43, 44).

In the population studied serum IgE levels at 12 months had better sensitivity (82.14%) than cord blood (70.97%) or atopic family history (65.6%), even though IgE and family history were analyzed together. The statistical methods used to establish the cut-off point for normal IgE values could affect the interpretation of results. Some authors found a cord blood IgE level of 1.3 IU/ml (KU/l) as a cut-off point and represented the geometric mean +2 SD for healthy children from birth to 18 months of age (45). Our cut-off points were determined from the ROC curve (46), which is considered an accurate method. Furthermore, the design of this study was longitudinal and prospective, thus avoiding bias in the interpretation.

Thus, the results of this follow-up study point toward a faster development of IgE response in atopic than in nonatopic infants. This immune response was in a large degree influenced by environmental factors. Our results show that IgE at 12 months of age may be a good marker for predicting atopic disease. It would be interesting to have a follow-up on this issue.

ACKNOWLEDGEMENTS

The authors thank all collaborators who assisted in this research, especially Miss Andrea Silva and Miss Mariuza Santos for their laboratory assistance, Mrs Miriam Martins for her great help in social work and Mr Stanley Oliveira for his contribution in our database. The study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP).

RESUMEN

El propósito de este trabajo fue llevar a cabo un estudio prospectivo en 114 recién nacidos a término (incluidos tres pares de gemelos) en relación a la presentación de manifestaciones de atopia durante el primer año de vida. Las concentraciones de IgE se determinaron en cordón umbilical, así como a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad. También se evaluó la influencia de la raza, el sexo, la lactancia materna, si la madre era fumadora, los ingresos familiares, el mes de nacimiento, así como la historia familiar y personal en relación a la presentación de manifestaciones de enfermedad atópica. El grupo estudiado consistió en 60 (53%) recién nacidos varones, 67 (59%) caucásicos y 47 (41%) de raza negra. En el seguimiento clínico 32 bebés (28.1%) desarrollaron evidentes signos de enfermedad atópica: 29 presentaron sibi-

lancias recurrentes, dos alergias a la leche y una dermatitis atópica. Una probable enfermedad atópica se observó en 12 bebés (10,5%), mientras que 70 (61,4%) no mostraron manifestaciones. Las concentraciones de IgE con cordón umbilical fueron más elevadas en los bebés con evidente enfermedad atópica, comparado con aquellos que no presentaron atopia ($p = 0.024$), con un 70,97% de sensibilidad y 46,2% de especificidad. Las concentraciones de IgE total también fueron significativamente diferentes a los 12 meses en este grupo ($p = 0.0001$), con una sensibilidad de 82,1% y una especificidad de 54,1%. Así mismo, en esta edad, las concentraciones de IgE fueron más elevadas en los bebés con evidente enfermedad atópica que en aquellos que no tenían enfermedades atópicas, en relación al sexo varón ($p = 0.015$), la raza negra ($p = 0.009$), la lactancia materna al menos durante 6 meses ($p = 0.011$) y cuando los ingresos familiares fueron tres veces menores que el sueldo mínimo (alrededor de 300 US\$) ($p = 0.006$). No hubo ninguna asociación entre las concentraciones de IgE y la historia familiar de atopia. En conclusión, la respuesta inmunitaria para la atopia fue en gran parte influenciada por los factores medio ambientales, y las concentraciones séricas de IgE fueron un buen marcador para identificar a bebés con riesgo de enfermedades atópicas en los primeros meses de vida.

Palabras clave: IgE en cordón umbilical - Enfermedad atópica - Historia familiar - Predicción de atopia

REFERENCES

1. International Study of Asthma and Allergies in Childhood Steering Committee. Worldwide variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and atopic eczema: ISAAC. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
2. Bousquet, J., Menardo, J.L., Viala, J.L., Michel, F.B. Predictive value of cord serum IgE determination in the development of "early-onset" atopy. *Ann Allergy* 1983; 51: 291-5.
3. Holt, P.G., Sly, P.D. Allergic respiratory disease: Strategic targets for primary prevention during childhood. *Thorax* 1997; 52: 1-4.
4. Miller, D.L., Hirvonen, T., Gittlin, D. Synthesis of IgE by the human conceptus. *J Allergy Clin Immunol* 1973; 52: 182-8.
5. Kjellman, N.I.M., Johansson, S.G.O. IgE and atopic allergy in newborns and infants with a family history of atopic disease. *Acta Paediatr Scand* 1978; 65: 601-7.
6. Businco, L., Marchetti, F., Pellegrini, G., Perlini, R. Predictive value of cord blood IgE levels in "at-risk" newborn babies and influence of type of feeding. *Clinical Allergy* 1983; 13: 503-8.
7. Ruiz, R.G.G., Richards, D., Kemeny, D.M., Price, J.F. Neonatal IgE: A poor screen for atopic disease. *Clin Exper Allergy* 1991; 21: 467-72.
8. Croner, S., Kjellman, N.I.M., Eriksson, B., Roth, A. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch Dis Child* 1982; 57: 364-8.
9. Kjellman, N.I.M., Croner, S. Cord blood IgE determination for allergy prediction - A follow-up to seven years of age in 1651 children. *Ann Allergy* 1984; 53: 167-71.
10. Magnusson, C.G.M. Cord serum IgE in relation to family history and as predictor of atopic disease in early infancy. *Allergy* 1988; 43: 241-51.
11. Chandra, R.K., Puri, S., Chaama, P.S. Predictive value of cord blood IgE in the development of atopic disease and role of breastfeeding in its prevention. *Clin Allergy* 1985; 15: 317-22.
12. Croner, S., Kjellman, N.I.M. Development of atopic disease in relation to family history and cord blood IgE levels. *Pediatr Allergy Immunol* 1990; 1: 14-20.
13. Lilja, G., Johansson, S.G.O., Kusofsky, E., Oman, H. IgE levels in cord blood and at 4-5 days of age: Relation to clinical symptoms of atopic disease up to 18 months of age. *Allergy* 1990; 45: 436-44.
14. Hide, D.W., Arshad, S.H., Twiselton, R., Stevens, M. Cord serum IgE: An insensitive method for prediction of atopy. *Clin Exper Allergy* 1991; 21: 739-43.
15. Varonier, H.S., Lacourt, G.C., Assimacopoulos, A. Cord serum IgE and early detection of the atopic phenotype: Suitable for routine screening? *Eur J Pediatr* 1991; 150: 844-6.
16. Kjellman, N.I.M. IgE in neonates is not suitable for general allergy risk screening. *Pediatr Allergy Immunol* 1994; 5: 1-4.
17. Yman, L., Roosdorp, N., Schroder, H., Andrea, M.L. Methods for the determination of IgE and allergen-specific antibodies. *International Allergy Symposium (1980)*. *Experientia Medica* 1981; 74: 83-8.
18. Kimpen, J., Callaert, H., Embrechts, P., Bosmans, E. Cord blood IgE and month of birth. *Arch Dis Child* 1987; 62: 478-82.
19. Kimpen, J., Callaert, H., Embrechts, P., Bosmans, E. Influence of sex and gestational age on cord blood IgE. *Acta Paediatr Scand* 1989; 78: 233-8.
20. Hanifin, J.M., Rajka, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Dermatol Venereol* 1980; 92 (Suppl.): 44-7.
21. Littell, R.C., Freund, R.J., Spector, P.C. SAS® System for Linear Models. 3rd Ed. SAS Institute Inc.: North Carolina 1991.
22. Ober, C. Genetics of atopy. In: Asthma. Barnes, P.J., Grunstein, M.M., Lait, A.R., Woolcock, A.J. (Eds.) Lippincott-Raven: Philadelphia 1997; 129-44.
23. Bergman, R.L., Schulz, J., Gunther, S., Dudenhausen, J.W., Bergmann, K.E., Bauer, C.P., Dorsch, W., Schmidt, E., Luck, W., Lau, S., Grab, T.H., Wahn, U. Determinations of cord-blood IgE concentrations in 6401 German neonates. *Allergy* 1995; 50: 65-71.
24. Halonen, M., Stern, D., Lyle, S., Wright, A., Taussig, L., Martinez, F.D. Relationship of total serum IgE levels in cord and 9-month sera of infants. *Clin Exper Allergy* 1991; 21: 235-41.
25. Hansen, L.G., Host, A., Halken, S., Holmskov, A., Husby, S., Lassen, L.B., Storm, K., Osterballe, O. Cord blood IgE. I. IgE screening in 2814 newborn children. *Allergy* 1992; 47: 391-6.
26. Arshad, S.H., Stevens, M., Hide, D.W. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin Exper Allergy* 1993; 23: 504-11.
27. Tarlo, S.M., Matthews, S.M., Hakim, E.A., Stevens, M., Arshad, S.H., Hide, D.W. The prevalence of and risk factors for atopy in early childhood: A whole population birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 587-93.
28. Grundbacher, F.J., Massie, F.S. Levels of immunoglobulin G, M, A and E at various ages in allergic and non-allergic black and white individuals. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 651-8.
29. Haus, M., De Heese, H., Weinberg, E.G. The influence of ethnicity, an atopic family history and maternal ascariasis on cord blood serum IgE concentrations. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 179-89.
30. Halken, S., Host, A., Husby, S., Hansen, L.G., Osterballe, O., Nyboe, J. Recurrent wheezing in relation to environmental risk factors in infancy. *Allergy* 1991; 46: 507-14.
31. Buonocore, G., Zani, S., Tomasini, B., Triodi, V., Grano, S., Bracci, R. Serum IgE concentrations in the neonatal period. *Biol neonate* 1992; 62: 10-4.
32. Gordon, R.R., Ward, A.M., Noble, D.A., Allen, R. Immunoglobulin E and the eczema-asthma syndrome in early childhood. *Lancet* 1982; 9: 72-4.
33. Juvonen, P., Mansson, M., Anderson, C., Jakobsson, I. Allergy development and macromolecular absorption in infants with different feeding regimens during the first three days of life. A three year prospective follow-up. *Acta Paediatr* 1996; 85: 1047-52.

34. Oryszczyn, M.P., Godin, J., Annesi, I., Helier, G., Kauffmann, F. *In utero exposure to parental smoking, cotinine measurements, and cord blood IgE*. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 87: 1169-74.
35. Atici, A., Altintas, D., Yuksel, B., Evliyaoğlu, N., Evruke, C., Satar, M., Guner, S. *Do parental smoking and history of allergy influence cord-serum IgE?* *Pediatr Allergy Immunol* 1995, 6: 213-5.
36. Rivas, M.A., Boné, J., Rituert, B., Alonso, J.P., Franco, Y., Guallar, A., Balcells, A. *Cord blood IgE versus family history as atopic predictors in the newborn*. *Acta Paediatr* 1994, 83: 1308-9.
37. Burr, M.L., Merrett, T.G., Dunstan, F.D.J., Maguire, M.J. *The development of allergy in high-risk children*. *Clin Exp Allergy* 1997, 27: 1247-53.
38. Magnusson, C.G.M. *Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD*. *J Allergy Clin Immunol* 1986, 78: 898-904.
39. Arshad, S.H. *Effect of allergen avoidance on development of allergic disorders in infancy*. *Lancet* 1992, 339: 1493-7.
40. Ring, J. *Allergy and modern society: Does "Western life style" promote the development of allergies?* *Int Arch Allergy Immunol* 1997, 113: 7-10.
41. Forastiere, F., Agabelli, N., Corbo, G.M., Dell'Orco, V., Porta, D., Pistelli, R., Levenstein, S., Perucci, C.A. *Socioeconomic status, number of siblings, and respiratory infections in early life as determinants of atopy in children*. *Epidemiology* 1997, 8: 566-70.
42. Croner, S., Kjellman, N.I.M. *Predictors of atopic disease: Cord blood IgE and month of birth*. *Allergy* 1986, 41: 68-70.
43. Eiriksson, T.H., Sigurgeirsson, B., Árdal, B., Sigfússon, Á., Valdimarsson, H. *Cord blood IgE levels are influenced by gestational age but do not predict allergic manifestations in infants*. *Pediatr Allergy Immunol* 1994, 5: 5-10.
44. Kjellman, N.I.M. *Prediction and prevention of atopic allergy*. *Allergy* 1998, 53: 67-71.
45. Kjellman, N.I.M., Johansson, S.G.O., Roth, A. *Serum IgE levels in health children quantified by a sandwich technique (PRIST)*. *Clinical Allergy* 1976, 6: 51-9.
46. Fletcher, R.H., Fletcher, S.W., Wagner, E.H. *Clinical Epidemiology*. Williams & Wilkins: North Carolina 1968.

Correspondence: Prof. Dr. Jose Dirceu Ribeiro, Pediatrics Research Center, State University of Campinas – UNICAMP, P.O. Box 6111, 13083-070, Campinas – SP, Brazil.