



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL

**Dermatite Atópica e Ascaridíase no Bairro do  
Pedregal da Cidade de Campina Grande – Paraíba**

**Maria Teresa Nascimento Silva**

**RECIFE, FEVEREIRO DE 2009**

**Universidade Federal de Pernambuco  
Pró-Reitoria para assunto de Pesquisa e Pós-graduação – PROPESQ  
Centro de Ciências da Saúde**

**Maria Teresa Nascimento Silva**

**Dermatite Atópica e Ascaridíase no Bairro do Pedregal da Cidade  
de Campina Grande – Paraíba**

Tese apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco como requisito parcial para obtenção do Título de Doutor em Medicina Tropical.

Área de concentração: Doenças Infecciosas e Parasitárias

**Orientadora: Elizabeth Malagueño de Santana  
Co-orientadora: Valdênia Maria Oliveira Souza**

**Maria Teresa Nascimento Silva**

**Dermatite Atópica e Ascaridíase no Bairro do Pedregal da Cidade  
de Campina Grande – Paraíba**

**Recife – PE  
- 2009 -**

## FICHA CATALOGRÁFICA

Silva, Maria Teresa Nascimento

Dermatite atópica e ascaridíase no bairro do Pedregal da cidade de Campina Grande - Paraíba / Maria Teresa Nascimento Silva. – Recife: O Autor, 2009.

96 folhas: il., fig., tab., e quadros.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Medicina Tropical, 2009.

Inclui bibliografia e anexos.

1. Dermatite atópica 2. Ascaridíade. 3. Crianças.  
I. Título.

616.5-002  
616.521

CDU (2.ed.)  
CDD (20.ed.)

UFPE  
CCS2010-147



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO (UFPE)

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE (CCS)

PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL (PPGMEDTROP)<sup>1</sup>

## RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA TESE DA DOUTORANDA

**MARIA TERESA NASCIMENTO SILVA**

No dia 10 de fevereiro de 2009, às 08h00, na Sala Prof. Murillo La Greca no 3º. and do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco (CCS/UFPE), os **Membros Doutores: Profª. Drª. Maria Amélia Vieira Maciel (UFPE – Membro Interno), a Profa. Dra. Mônica Camelo Pessoa de Azevedo Albuquerque (UFPE – Membro Externo), a Profª. Drª. Valéria Rêgo Alves Pereira (CPqAM/FIOCRUZ – Membro Interno), a Profª. Drª. Valéria Soraya Farias Sales (UFRN – Membro Externo) e a Profª. Drª. Vláudia Maria Assis Costa (UFPE - Membro Externo), componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüíram a doutoranda **MARIA TERESA NASCIMENTO SILVA** sobre a sua Tese intitulada “**Dermatite Atópica e Ascaridíase no bairro de Pedregal da cidade de Campina Grande, Paraíba**”. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas.**

Profª. Drª. Maria Amélia Vieira Maciel

Profª. Drª. Mônica Camelo Pessoa de Azevedo Albuquerque

Profª. Drª. Valéria Rêgo Alves Pereira

Profª. Drª. Valéria Soraya Farias Sales

Profª. Drª. Vláudia Maria Assis Costa

*Aprovada*  
*Aprovada*  
*Aprovada*  
*Aprovada*

*Murillo*  
\_\_\_\_\_  
Profª. Drª Maria Amélia Vieira Maciel

*Mônica C. P. A. Albuquerque*  
\_\_\_\_\_  
Profª. Drª Mônica Camelo Pessoa de Azevedo Albuquerque

*Valéria Rêgo Alves Pereira*  
\_\_\_\_\_  
Profª. Drª Valéria Rêgo Alves Pereira

*Valéria Soraya Farias Sales*  
\_\_\_\_\_  
Profª. Drª Valéria Soraya Farias Sales

*Vláudia Maria Assis Costa*  
\_\_\_\_\_  
Profª. Drª Vláudia Maria Assis Costa

<sup>1</sup> Endereço: Av. Prof. Moraes Rêgo, s/n – Bloco A – Térreo do Hospital das Clínicas da UFPE. CEP.: 50670-420. Cidade Universitária. Recife-PE. Fone/Fax: (081) 2126.8527. <http://www.ufpe.br/ppgmedtrop>

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

**REITOR**

Prof. Amaro Henrique Pessoa Lins

**PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO**

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

**DIRETOR DO CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE**

Prof. José Tadeu Pinheiro

**COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

Prof<sup>a</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

**VICE-COORDENADORA DA PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA TROPICAL**

Prof<sup>a</sup>. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

**CORPO DOCENTE**

Prof<sup>a</sup>. Ana Lúcia Coutinho Domingues

Prof<sup>a</sup>. Célia Maria Machado Barbosa de Castro

Prof. Edmundo Pessoa de Almeida Lopes Neto

Prof<sup>a</sup>. Elizabeth Malagueño de Santana

Prof. Fábio André dos Santos Brayner

Prof<sup>a</sup>. Heloísa Ramos Lacerda de Melo

Prof<sup>a</sup>. Maria Amélia Vieira Maciel

Prof<sup>a</sup>. Maria de Fátima Pessoa Militão de Albuquerque

Prof<sup>a</sup>. Maria do Amparo Andrade

Prof<sup>a</sup>. Maria Rosângela Cunha Duarte Coelho

Prof<sup>a</sup>. Marli Tenório Cordeiro

Prof. Ricardo Arraes de Alencar Ximenes

Prof<sup>a</sup>. Valdênia Maria Oliveira de Souza

Prof<sup>a</sup>. Vera Magalhães de Silveira

## DEDICATÓRIA

*Ao meu pai, Manoel que sempre valorizou o aprendizado.*

*À minha mãe, Nyedja presente e carinhosa.*

*Ao meu filho Marcelo que tanto sentiu a minha falta nesta longa caminhada.*

*À população do Pedregal que luta e merece a sua cidadania.*

## **AGRADECIMENTOS**

A Professora Elizabeth Malagueño de Santana (Universidade Federal de Pernambuco) que acreditou e estimulou a elaboração deste trabalho.

Ao Professor Teobaldo Gonzaga Realço Pereira (Universidade Federal de Campina Grande) que pacientemente encantou-me no estudo da Parasitologia.

Ao Professor Gerson Bragagnoli (Universidade Federal de Campina Grande) amigo presente nas angústias da avaliação estatística.

Ao Diretor da Unidade Acadêmica de Medicina (Universidade Federal de Campina Grande) Professor Paulo Monteiro de Freitas disponibilizando toda a estrutura para realização do estudo.

Ao Magnífico Reitor da Universidade Federal de Campina Grande, Thompson Fernandes Mariz, pelo inestimável apoio para realização dos exames complementares.

Aos Professores Valdir Cezarino de Souza, Alana Abrantes Nogueira de Pontes, Evania Claudino Figueiredo, Giovanni César Figueiredo (Universidade Federal de Campina Grande) que com carinho acompanharam toda a minha trajetória.

Ao Professor Dirceu Solé (Escola Paulista de Medicina da Universidade de São Paulo) por disponibilizar o questionário padronizado do ISAAC, por ele revalidado no Brasil, sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

Ao Professor Manoel Medeiros Júnior (Universidade Federal da Bahia) pelo envio de referências bibliográficas e sugestões pertinentes para o estudo.

Aos meus amigos Ruy Gielow e Leila Kobarg Cercal (Santa Catarina) que sempre estiveram próximos e presentes como durante a Especialização em Alergia Clínica, na PUC- RJ – Serviço do Prof. Brum Negreiros.

Ao Professor Ricardo Arraes de Alencar Ximenes (Universidade Federal de Pernambuco) pelo estímulo ao aprendizado.

Ao Professor Valfrido Santana (Universidade Federal de Pernambuco) pelo apoio em todos os momentos no trabalho de tese.

Ao Professor Alexandre Nóbrega Marinho (Universidade Federal de Campina Grande) sempre presente na revisão do texto.

Ao Sr. Walter Leite Galdino e Jupira Pinho Ramos pelo carinho dedicado a todos os doutorandos.

Aos meus colegas doutorandos, principalmente Linda Délia Carvalho de O. Pedrosa, presente desde o início ajudando e incentivando em todas as etapas do doutorado.

Aos estudantes de Medicina Guilherme Augusto e Ana Raquel de Andrade Lima pela presença e caminhada nas ladeiras do Pedregal durante a coleta de dados.

A Professora Mouna Noujaim (Universidade Estadual da Paraíba) por disponibilizar toda a sua biblioteca pessoal.

Ao Professor José Tavares-Neto (Universidade Federal da Bahia) pelo estímulo a pesquisa.

Ao Professor Paulo Ortiz Aragão (Universidade Federal de Campina Grande) pela revisão das análises estatísticas.

Aos Drs. Índio Cruz, Alexandre Almeida e Paulo Cruz, que com extrema sensibilidade fizeram a coleta do sangue venoso das crianças, bem como o hemograma, contagem de plaquetas e obtenção de soro para determinação de IgE e Ig4 anti-*A. lumbricóides*. A escolha do local da coleta foi em função da proximidade do mesmo com o bairro do Pedregal.

A Gustavo Tejo com a sua ajuda inestimável na formatação e apresentação do trabalho.

Aos Agentes de Saúde do Programa de Saúde do Programa de Saúde da Família (PSF) do Pedregal:

Rejane Maria de Souza Silva, Iris Salustiano dos Santos, Josielma de Jesus Moraes de Araújo, Ana Patrícia Inocência Martins, Maria Rita Ferreira Araújo, Francisca dos Santos Nascimento, Ivanilda Cabral Galdino, Edilamar de Aguiar Paulino, Maria das Graças Silva Fernandes, Vera Lúcia Silva Azevedo, Maria da Guia Teles da Silva, Hosana Barbosa da Silva, Marilda Sanches de Souza, Adeilma Mendes da Silva e Marcio Felinto da Silva, que me proporcionaram conhecer e caminhar no Pedregal.

## RESUMO

### **Dermatite Atópica e Ascaridíase no Bairro do Pedregal na Cidade de Campina Grande – Paraíba.**

Foram estudadas as prevalências de Dermatite Atópica (DA), parasitoses intestinais, nível de renda familiar, escolaridade materna, história familiar de alergia, níveis de IgE e IgG4 anti-*Ascaris lumbricoides* (ELISA), frequência de células CCR4+Th2 e CXCR3+Th1 e sensibilidade cutânea aos aeroalérgenos e antígenos alimentares em crianças de 2 a 10 anos de idade no Bairro do Pedregal da cidade de Campina Grande – PB, onde são observados baixos indicadores de desenvolvimento humano. Para avaliar a prevalência, foi realizado um estudo transversal e utilizado o questionário-padrão do *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) que avalia doenças alérgicas em crianças e adolescentes. O questionário foi aplicado em 1.582 crianças, sendo incluídas no estudo 1.195 crianças que entregaram a amostra fecal para o exame parasitológico de fezes no período de 16 de janeiro a 19 de novembro de 2007. A prevalência de DA foi de 24,7% (n=296), e de ascaridíase 26,1% (n=312). A renda familiar observada em 45,9% das famílias das crianças era menor ou igual a um salário mínimo e 81,3% das mães se diziam analfabetas ou tinham o curso fundamental incompleto. Deste total foram selecionadas aleatoriamente 118 crianças entre as portadoras de DA e ascaridíase, DA e não-ascaridíase. Avaliou-se os níveis séricos de IgE e IgG4 anti-*Ascaris lumbricoides*, no sangue periférico, a frequência de células CCR4+Th2 e CXCR3+Th1 e testes cutâneos de leitura imediata. A frequência do CCR4+Th2 foi significativamente mais alta nas crianças sem infecção comparando com as infectadas. Assim, a infecção por *A. lumbricoides* modifica no sangue as células CCR4+Th2 em crianças com DA e podem diminuir a severidade das lesões cutâneas. Nas 118 crianças avaliadas observou-se que os níveis de IgE-anti-*Ascaris lumbricoides* foi elevado em ambos os grupos ( $p=0.06$ ) enquanto a IgG4 anti-*Ascaris lumbricoides* também não mostrou diferença significativa entre os 2 grupos avaliados ( $p=0,3$ ). Assim, nas 1.195 crianças apesar da elevada frequência das patologias envolvidas observa-se que há aparente associação entre Dermatite Atópica e ascaridíase.

**Palavras chaves:** 1. Dermatite Atópica 2. Ascaridíase. 3. Crianças 4. Prevalência  
5. Campina Grande 6. Paraíba

## ABSTRACT

### Atopic dermatitis and ascaridiasis in Pedregal neighborhood in the city of Campina Grande – Paraíba.

The prevalence of Atopic Dermatitis (AD), intestinal parasitoses, level of family income, maternal education, family history of allergies, levels of IgE and IgG4 anti-*Ascaris lumbricoides* (ELISA), frequency of CCR4+Th2 and CXCR3+Th1, and cutaneous sensitivity to aeroallergens and food antigens were studied in children from 2 to 10 years of age, from Pedregal neighborhood in the city of Campina Grande – PB, where low indicators of human development were observed. To assess prevalence, a transversal study was performed and the standard questionnaire from the *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC), which evaluates allergic diseases in children and adolescents, was used. The questionnaire was applied in 1.582 children, being included in the study 1.195 children who delivered a fecal sample for feces parasitological exam from January 16<sup>th</sup> to November 19<sup>th</sup>, 2007. The prevalence of AD was of 24.7% (n=296) and ascaridiasis 26.1% (n=312). Family income of 45.9% of the children's family was lower or equal to a minimum salary and 81.3% of the mothers were illiterate or had an incomplete primary school education. From this total, 118 children with AD and ascaridiasis, and AD without ascaridiasis were randomly selected. The serum levels of IgE and IgG4 anti-*Ascaris lumbricoides* were evaluated, also the frequency of CCR4+Th2 and CXCR3+Th1 cells in peripheral blood, and the skin prick test (SPT) were evaluated. The CCR4+Th2 frequency was significantly higher in helminth-free than in infected children. In conclusion, current *A. lumbricoides* infections alter blood traffic of CCR4+Th2 cells in AD children and may diminish the severity of clinical manifestations on the skin. In 118 children assessed, it was observed that the levels of IgE- anti-*Ascaris lumbricoides* was high in both groups ( $p=0.06$ ) while IgG4 anti-*Ascaris* did not show any significant difference between the two studied groups ( $p=0.3$ ). Therefore, in 1.195 children, in spite of the high frequency of the pathologies involved, it is observed that there is apparent association between Atopic Dermatitis and ascaridiasis.

**Key Words:** 1. Atopic Dermatitis. 2. Ascaridiasis. 3. Children. 4. Prevalence. 5. Campina Grande. 6. Paraíba.

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1.** Critérios de diagnósticos para Dermatite Atópica de Hanifin & Rajka ..... 27

**Tabela 2.** Prevalência de sintomas relacionados a eczema atópico em crianças (6-7 anos de idade) de diferentes centros brasileiros – International Study of Asthma and Allergies Childhood (ISAAC) – fase 3..... 29

### Artigo 1

**Tabela 1.** Análise univariada da associação da dermatite atópica com variáveis demográficas e com ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos de idade no bairro do Pedregal, Campina Grande (PB) ..... 39

**Tabela 2.** Análise multivariada na associação da dermatite atópica com a história familiar de alergia em crianças de 2 a 10 anos de idade no bairro do Pedregal, Campina Grande (PB) ..... 40

**Tabela 3.** Análise multivariada dos fatores presença de *Ascaris lumbricoides* e história familiar de alergia na dermatite atópica em crianças de 2 a 10 anos de idade no bairro do Pedregal, Campina Grande (PB) ..... 41

### Artigo 2

**Table I.** Positive skin prick test response for food allergen and aeroallergen in chronic AD patients infected or not infected by *A. lumbricoides*..... 49

## LISTA DE FIGURAS

### Artigo 2

- Figure 1.** CCR4+CD4+(a) and CXCR3+CD4+(b) cells in the peripheral blood from *A. lumbricoides*-infected and chronic AD (ASC+CAD); helminth-free CAD (CAD); only *A. lumbricoides*-infected (ASC) or non-infected or non-AD patients (NI+NAD).  $1 \times 10^6$  cells were stained with anti-CCR4-PE or anti-CXCR3-PE and anti-CD4-PE-Cy5 monoclonal antibodies and analyzed by flow cytometry. The results expressed are correspondent to percentage of double-positive cells. \* $p < 0.01$  compared to CAD group..... 50
- Figure 2.** Percentage of patients of the group *A. lumbricoides*-infected and chronic AD (ASC+CAD) or helminth-free CAD (CAD) expressed high or low levels of CCR4+CD4+ cells in the peripheral blood. Fisher's exact test  $p < 0.02$ ..... 50

## LISTA DE ABREVIATURAS

AESA	Agencia Executiva de Gestão das Águas do Estado da Paraíba
BCG	Bacilo de Calmette-Guerin
Cagepa	Companhia de Água e Esgoto da Paraíba
CCBS	Centro de Ciências Biológicas e da Saúde
CCR	Receptores de quimiocinas –Th2
CLA	Cutâneos lymphocyte antigen
CXC	Receptor de quimiocinas – Th1
DA	Dermatite Atópica
DPT	Vacina Tríplice Difteria, Pertussis e Tétano
ELISA	Enzime-linked immunosorbent assay
Fc $\epsilon$ RI	Receptor da porção da IgE de alta afinidade
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
IDEB	Índice de Desenvolvimento da Educação Básica
IDH	Índice de Desenvolvimento Humano
IgE	Imunoglobulina E
IgG4	Imunoglobulina G4
IINF $\alpha$	Interferon alfa
IL	Interleucina
INF $\gamma$	Interferon gama
INMET	Instituto Nacional de Meteorologia
IP	Interferon-induced protein
IPEA	Instituto de Pesquisa e Estatística Aplicada
ISAAC	International Study of Asthma and Allergies in Childhood
LIKA	Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami
MEC	Ministério da Educação
MIP	Macrophage inflammatory protein
OMS	Organização Mundial de Saúde
PNDA	Pesquisa Nacional de Amostra por Domicílio
PNSB	Pesquisa Nacional de Saneamento Básico
PSF	Programa de Saúde da Família
SEPLAN	Secretaria de Planejamento e Gestão da Prefeitura de Campina Grande
SPSS	Statistical Package for Social Science
UFCC	Universidade Federal de Campina Grande
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco

## SUMÁRIO

<b>RESUMO.....</b>	<b>08</b>
<b>ABSTRACT.....</b>	<b>09</b>
<b>LISTA DE TABELAS .....</b>	<b>10</b>
<b>LISTA DE FIGURAS.....</b>	<b>11</b>
<b>LISTA DE ABREVIATURAS.....</b>	<b>12</b>
<b>1. APRESENTAÇÃO .....</b>	<b>16</b>
<b>2. REVISÃO DE LITERATURA .....</b>	<b>20</b>
2.1. Ascaridíase .....	20
2.1.1. O Parasito .....	20
2.1.2. Epidemiologia.....	20
2.1.3. Patologia e patogenia.....	22
2.1.4. Imunologia.....	23
2.1.5. Quadro clínico .....	25
2.1.6. Diagnóstico clínico e laboratorial.....	25
2.2. Dermatite Atópica .....	26
2.2.1. Características da Dermatite Atópica.....	26
2.2.2. Epidemiologia da Dermatite Atópica .....	28
2.2.3. Patogenia e Imunologia.....	29
2.2.4. Associação de Dermatite Atópica e Ascaridíase.....	30
<b>3. PERGUNTA CONDUTORA .....</b>	<b>33</b>
<b>4. OBJETIVOS.....</b>	<b>35</b>
4.1. Geral .....	35
4.2. Específicos .....	35

<b>5. ARTIGOS</b> .....	<b>37</b>
5.1. Artigo 1 .....	37
5.2. Artigo 2 .....	43
<b>6. CONCLUSÕES</b> .....	<b>61</b>
<b>7. RECOMENDAÇÕES/PERSPECTIVAS</b> .....	<b>63</b>
<b>8. REFERÊNCIAS</b> .....	<b>65</b>
<b>9. ANEXOS</b> .....	<b>75</b>

## 1. APRESENTAÇÃO

---

---

## 1. APRESENTAÇÃO

O interesse por esse estudo surgiu quando foram avaliados os dados obtidos da Dissertação de Mestrado “Asma e Ascaridíase no Bairro do Pedregal da cidade de Campina Grande-PB” apresentada no colegiado de Curso de Pós-graduação em Medicina e Saúde da Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia (Silva, 2002). Na avaliação da prevalência de doenças alérgicas as crianças de 2 a 10 anos envolvidas no estudo, foi utilizado o *International Study of Allergies in Childhood* (ISAAC) validado no Brasil e em outros países (Yamada et al., 2002, Haileamlak A et al., 2005). Dentre os achados da pesquisa, foi observado que nas crianças com Dermatite Atópica (DA) Leve (sem lesões articulares) não apresentavam diferença na prevalência de ascaridíase ( $p > 0,88$ ), enquanto naquelas com DA grave (com lesões articulares) havia uma maior prevalência de portadores da geo-helmitíase ( $p < 0,03$ ). Assim, surgiu a curiosidade de realizar um estudo envolvendo não só a prevalência, mas que pudesse se aprofundar na avaliação das possíveis variações imunológicas decorrentes da associação DA e ascaridíase.

O trabalho foi realizado no bairro do Pedregal, onde, conforme dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde existem 2.655 famílias cadastradas pelo Programa de Saúde da Família (P.S.F.) estando a população estimada em 10.706 habitantes. Deste total, as crianças na faixa etária de 2 a 10 anos compreendem 14,9% ( $n=1.600$ ) dos moradores. O P.S.F. do bairro do Pedregal foi iniciado em 1994, por intermédio da Secretaria Municipal de Saúde e com a consultoria de profissionais da saúde de Cuba. Atualmente é composto por 2 Postos, assim distribuídos: 2 médicos, 2 enfermeiras, 2 auxiliares de enfermagem e 10 agentes de saúde em cada um deles.

O trabalho foi iniciado em 16 de janeiro e concluído em 19 de novembro de 2007, após a aprovação do Comitê Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC) da Universidade Federal de Campina Grande (UFCG) (Anexo 1) e da liberação da Secretaria Municipal de Saúde de Campina Grande (Anexo 2). Foram aplicados 1.582 questionários ISAAC (Anexo 3) em visita domiciliar, ocasião em que eram entregues os depósitos para a coleta de fezes. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo 4) era lido e explicado até que não houvesse dúvidas. A presença do Agente de Saúde foi fundamental por facilitar o acesso à população da área. Apesar de contarmos com a colaboração da maioria

deles, alguns Agentes de Saúde não tinham disponibilidade para nos acompanhar. Mas, para surpresa e estímulo, a população logo tomou conhecimento do Projeto de Pesquisa, o que muito facilitou na resposta ao questionário e a entrega da amostra fecal. Foram entregues 1.195 fezes (75,5%) para exame Coproparasitológico (Ritchie e Kato-Katz). Tivemos uma perda de 387 (24,4%) de amostras fecais, decorrentes da não entrega do material pelas famílias, mas apenas 2 famílias se negaram a nos receber.

As crianças envolvidas no estudo são matriculadas nas escolas (IDEB do município de Campina Grande foi de 3,3 em 2007) principalmente para ter direito aos incentivos do governo, sendo esta, para muitas famílias, a única fonte de renda. Poucas crianças têm apoio em suas tarefas escolares. O que mais impressiona é a falta de conhecimento sobre cidadania: não sabem o nome completo, data de nascimento, nome dos pais e nem o endereço residencial, já que frequentemente mudam de residência, como pudemos observado na segunda fase do estudo. Muitos moram com os avós, que, com as suas aposentadorias, contribuem decisivamente para a renda familiar.

O Pedregal é área de topografia muito acidentada. Portanto são freqüentes crianças com escoriações e fraturas decorrentes de acidentes o local. Também são comuns as brigas “de rua” e mordida de cachorros, uma vez que costumam passar o restante do dia, após a escola, livres e soltos brincando nas ruas, convivendo com esgoto, lixo e dejetos animais. Ações policiais devido a roubos e comercio ilegal de drogas são frequentes no local. Em alguns casos, quando os responsáveis legais das crianças relatavam ser alfabetizados, eram incapazes de ler o nome dos filhos que identificava o recipiente para a amostra fecal. Assim, optou-se pela numeração cronológica da idade das crianças.

As ruas não são totalmente saneadas, encontrando-se algumas com esgoto “a céu aberto” e ao longo de todo o bairro existe um canal que serve de brincadeira para crianças, ao mesmo tempo em que é um depósito de lixo e esgoto. Com o aumento dos níveis pluviométricos na cidade o canal transborda inundando as áreas próximas. A coleta de lixo é feita irregularmente e, em algumas ruas, esta se torna impossível, devido às características geográficas das mesmas. Assim, segundo a SEPLAN (Secretaria de Planejamento e Gestão da Prefeitura Municipal de Campina Grande), cerca de 92% dos domicílios possuem banheiro ou sanitário. A coleta de lixo serve a 62% da população.

Após a primeira fase do estudo (prevalência) foi iniciada a segunda etapa do estudo que contou inicialmente com a escolha aleatória de uma sub-amostra de 93 crianças portadoras de DA para avaliar aquelas parasitadas ou não. Esta etapa se iniciou em 19 de março de 2008 e consistiu na coleta de uma segunda amostra fecal (Ritchie e Kato-Katz) e do sangue periférico para a realização de hemograma, sorologia (IgE e IgG4 anti-*A.lumbricoides*), a frequência de células CCR4=Th2 e CXCR3+Th1 e testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos e alimentos.

Uma grande dificuldade decorreu dos altos níveis pluviométricos (média de 108,3mm/ mês em 2008, - AESA; 23,4°C de temperatura média/mês e 76% de umidade relativa do ar - INMET) observados neste período, o que dificultou o deslocamento das crianças e os seus responsáveis para serem encaminhados ao laboratório.

Os resultados da pesquisa se encontram apresentados na forma de (02) artigos:

- O Artigo 1: avalia a prevalência de DA e ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos. Apesar de serem agravos muito freqüentes em todo o mundo, poucos trabalhos foram encontrados (Schäfer et al., 2005, Wödermann et al., 2008), apesar da busca ativa em bancos de dados disponibilizados pela Capes. Publicado no Jornal de Pediatria : Silva MT,Souza VM, Bragagnoli G, Pereira TG, Malagueño E. Atopic dermatitis and ascaridiasis in children aged 2 to 10 years. *J Pediatr (RioJ)*. 2010; 86(1): 53-58.
- O Artigo 2: Neste, foi avaliada a associação da Dermatite Atópica e ascaridíase, frequência de células CCR4+Th2 e CXCR3+Th1 e testes cutâneos de leitura imediata para aeroalérgenos e antígenos alimentares respondendo a pergunta inicial e condutora do estudo (Boggiolini M., 1998; Wakugawa M, et al 2001). Enviado para publicação à revista "*The Scandinavian Journal of Clinical & Laboratory Investigation*".

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

---

---

## 2. REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1. Ascaridíase

#### 2.1.1. O Parasito

A ascaridíase, ascaríase ou ascariose tem como agente etiológico o *Ascaris lumbricoides* (LINNAEUS, 1758) e é uma das geo-helminthoses mais freqüentes, especialmente entre população com baixos indicadores de desenvolvimento humano que a conhece como “lombriga” ou “bicha” (Silva AVM, 2000). Esse verme pertence família *Ascarididae*, Subfamília *Ascaridinae*.

O *Ascaris lumbricoide* é parasito do intestino delgado (jejuno e íleo) e desenvolve ciclo larvário pulmonar. Os vermes adultos são cilíndricos, medindo o macho em média 15 a 30 cm de comprimento e a fêmea 35 a 40 cm de comprimento e põe 200 a 400 mil ovos/dia, os quais são muito resistentes no meio externo e sobrevivem meses em terrenos úmidos e quentes (Huggins et al., 2000).

A transmissão ocorre mediante a ingestão de água e alimentos contaminados. Também a poeira, insetos e depósito sub-ungueal em escolares e manipuladores de alimentos são mecanismos envolvidos na veiculação dos ovos de *A. lumbricoides* (Huggins et al., 2000).

#### 2.1.2. Epidemiologia

A ascaridíase é uma parasitose mundialmente distribuída (Bundy DAP, 1994). A prevalência do parasitismo na população foi avaliada por CHAN MS, em 1997 estimando que 1,5 bilhões da população mundial estivessem infectadas pelo *A. lumbricoides*.

No Brasil, PESSOA & MARTINS (1982), utilizando os resultados do inquérito helmintológico realizado por PELLON & TEIXEIRA (1950-1953), estimaram o parasitismo humano para uma população de 70 milhões de habitantes em 50 milhões (71,4%) de portadores de ascaridíase. Em 1971, VINHA (*apud* Silva AVM, 2000) que usou dados fornecidos pelo Departamento Nacional de Endemias Rurais,

estimou para a população brasileira, de 90 milhões de habitantes, a ocorrência de ascaridíase em 54 milhões (60%). Estudos realizados entre 1984 e 1985 por MONTEIRO & CLOIS (*apud* Farias), 1997, por meio de exames coprológicos, realizados em amostra probabilística na população menor de 5 anos de idade do município de São Paulo, mostraram que 30,9% das crianças apresentavam alguma espécie de parasito intestinal, sendo a ascaridíase uma das mais freqüentes, acima de 10%.

Trabalho realizado em Curitiba (Paraná) em 103 crianças, de 6 a 16 anos, encontrou 42,7% de portadores de ascaridíase (Rosário, 1980).

No Nordeste, LUCENA & MAGALHÃES NETO (1942) e PEREIRA et al. (1984) encontraram 74,8% e 75,2%, respectivamente, na população de áreas rurais de Pernambuco. No sertão do semi-árido do Nordeste, a prevalência é muito menor, porém em grandes centros urbanos, onde as condições básicas de vida digna não são oferecidas, têm sido observadas elevadas prevalências de 56,0% e 76,8% PEREIRA & COSTA (*apud* Huggins et al., 2000).

Estudo realizado em Salvador (Bahia) em crianças (n=1131) de 7 a 14 anos de idade, a prevalência de ascaridíase foi de 31,2% (Prado et al., 2001).

Em Campina Grande (Paraíba), COSTA (1995) encontrou 50% de crianças (n=17), entre 2 e 6 anos, infectadas com *A.lumbricoides*. FARIAS (1997) estudando 156 crianças de 0 a 5 anos no Centro de Saúde da Bela Vista, usando prontuários com diagnóstico de parasitose intestinal, encontrou 33,3% de infectados na faixa etária de 0 (zero) a 1 ano; 35,9% entre 2 a 3 anos e 30,8% entre 4 e 5 anos de idade. PEREIRA et al. (1995) estudando crianças de 0 a 6 anos na Favela dos Teimosos, encontraram 49,4% de ascaridíase. Avaliando a população geral de uma outra favela em Campina Grande, PEREIRA et al. (1995) verificaram 54,8% casos de *A. lumbricoides*. Em trabalho realizado na Vila Florestal, a 8 km de Campina Grande, PEREIRA et al. (1996), computando toda a população, encontraram 54% de ascaridíase. Neste mesmo ano, 1996, os mesmos pesquisadores trabalhando em Lagoa Seca, a 10 km de Campina Grande, encontraram 54% de pessoas infectadas com *A. lumbricoides*. Em 1996, PEREIRA et al., estudando enteroparasitoses em gestantes do Instituto de Saúde Elpídio de Almeida (ISEA), moradoras de Campina Grande e de outras localidades situadas na região da Borborema, encontraram 65,6% de casos com ascaridíase. PEREIRA et al. (1996) trabalhando com 193

crianças na faixa etária de 8 a 12 anos de idade em duas escolas públicas encontraram 56% de ascaridíase. Em trabalho realizado no bairro do Pedregal, avaliando 742 crianças de 2 a 10 anos de idade foi encontrada uma prevalência de 56,3% (Nascimento Silva et al, 2003).

### 2.1.3. Patologia e patogenia

As alterações patológicas observadas na ascaridíase devem ser estudadas acompanhando o ciclo do helminto: larva e vermes adultos. Sendo o *A. lumbricoides* um nematóide monoxeno, tem um ciclo evolutivo bem caracterizado. Na fase obrigatória de vida livre, após a postura na luz intestinal, os ovos são eliminados para o meio exterior com as fezes. Encontrando condições de umidade e calor, desenvolvem-se em 10 a 15 dias, passando pelas fases de mórula, blástula e gástrula, resultando em larva rabditóide, ainda no interior do ovo. Neste estágio os ovos larvados ou embrionados atingem o estômago por via oral, por meio de água e alimentos contaminados ou por via oral pela poeira depositada na mucosa nasal, e levados pelo muco até a nasofaringe, onde são deglutidos (Moraes et al., 2000). Em seguida, após a deglutição os ovos sofrem a ação do suco gástrico e no duodeno, a larva infectante é liberada. Nesta fase, vão até a região cecal onde atravessam a mucosa e atingem o sistema venoso ou linfático. Através da veia cava ou pelo canal torácico, ou por ambos, as larvas atingem os capilares pulmonares e os alvéolos. Esta migração constitui o ciclo de Looss, e fundamentam a Síndrome de Löeffler, caracterizada por dispnéia, sibilos e condensação pulmonar migratória. As larvas do pulmão migram até a faringe, voltando ao estômago e intestino (Moraes et al., 2000). Na literatura têm sido descritas larvas erráticas no sistema nervoso central, (meninges, cerebelo) e rins (Moraes et al. 2000).

Os vermes adultos no intestino delgado provocam irritação na superfície mucosa, levando a uma enterite crônica. Nas pessoas infectadas, pode-se observar lipotímias e perturbações visuais, talvez pelo atrito sobre a mucosa intestinal excitando os neurônios dos plexos nervosos, que inervam a parede do trato digestivo (Moraes et al., 2000). Nas parasitoses maciças, sobretudo nas crianças, um bolo de vermes enovelados pode causar dor e obstrução do intestino delgado, podendo complicar-se por perfuração e volvo. Em outras situações, os vermes adultos podem migrar e levar as formas clínicas extra-intestinais. Através da ampola

de Vater formas jovens e vermes adultos alcançam as vias biliares, levando a colecistite, colelitíase ou colédoco-litíase. Já o abscesso hepático ascaridiano decorre da migração ascendente dos vermes até o parênquima hepático e a sintomatologia resultante é de um abscesso hepático misto, devido a co-infecção por enterobactérias. A penetração dos *A. lumbricoides* no canal de Wirsung determina a ascaridíase pancreática, levando a pancreatite aguda. A localização nas vias urinárias é rara (Pinilla et al., 2001).

#### 2.1.4. Imunologia

A infecção por *A. lumbricoides*, especificamente na fase larvária, é associada a níveis elevados de IgE sérica, eosinofilia, Síndrome de Löefler e asma (Bazaral et al., 1973; Moqbel et al., 1990). Talvez por isto, JARRET et al. (1974) já caracterizavam as infecções por *A. lumbricoides* por níveis altos de IgE e eosinofilia. Um dos primeiros estudos da associação entre IgE e parasitose, envolvia a infecção experimental pelo nematódeo *Nippostrongylus brasilienses* (Jarret et al., 1974). Estudos posteriores confirmaram estes achados (Watanabe et al., 1988 e Allen & Maizels, 1996).

Atualmente, é sabido que as infecções helmínticas levam a liberação de citocinas pelas células do tipo Th2 (Denburg, 1996). O mecanismo de expulsão do verme, por exemplo, envolve os mastócitos da mucosa, por meio das células T ativadas pelo antígeno parasitário, aparentemente em dois estágios, a partir de combinação de mecanismos T-dependentes e T-independentes, mediadas pelas citocinas do TNF-alfa e a IL-1, que estimulam a proliferação de células caliciformes e, conseqüentemente, o aumento de secreção do muco (Limaye et al., 1990).

Células T (predominantemente Th2) respondem aos antígenos do parasito e induzem a produção de anticorpos pelas células que sofreram proliferação em resposta a IL-4 e IL-5. A proliferação dos mastócitos da mucosa ocorre em resposta às citocinas IL-3, IL-4 e IL-10 que também levam à hiperplasia das células caliciformes, secretoras de muco no epitélio intestinal (Lymaye et al., 1990).

Os vermes são danificados por anticorpos e produtos dos mastócitos, sensibilizados pela IgE, que degranulam após o contato com o antígeno e liberam a histamina, a qual, por sua vez, aumenta a permeabilidade do epitélio intestinal.

Contudo, segundo ROITT et al. (1999), este mecanismo imunopatológico não é suficiente para eliminar os vermes.

As helmintíases com o predomínio Th2 são capazes de potente produção de IgE policlonal, eosinofilia e mastocitose (Jarret & Miller, 1982) e síntese de IL-4, IL-5, IL-9, IL-13 e IL-10 (Bancroft & Grencis, 1998). Contudo, em estudos recentes, foi observado que indivíduos infectados com altas cargas parasitárias apresentaram uma menor resposta proliferativa de células Th2, comparado com indivíduos parasitados com cargas menores (Turner et al, 2002; Heyes et al, 2004; Jackson et al, 2004), sugerindo a necessidade de uma potente resposta Th2 para eliminação do parasita. Por outro lado, estes achados indicam também a presença de um estado de supressão da resposta imune Th2 durante as infecções por altas cargas parasitárias.

Este caráter imunossupressivo das infecções por helmintos vem sendo intensivamente investigado (Sabin et al, 1996; Cooper et al, 2001). Com relação às reações alérgicas, observou-se que a presença dos vermes *Ascaris lumbricoides*, *Ancylostoma duodenale* e *Schistosoma mansoni* diminuem a intensidade dos testes cutâneos de puntura e do quadro alérgico de asma (Lynch et al, 1998; Araújo et al., 2000; Cooper et al, 2004; Medeiros et al, 2003). Estes dados corroboram a “hipótese da higiene” que preconiza o contato com agentes infecciosos, durante a infância, como uma condição para menor prevalência de doenças alérgicas nos países em desenvolvimento (Yazdanbakhsh et al, 2002).

Dentre os possíveis mecanismos imunológicos comprometidos com a relação inversa entre parasitoses e alergia, está a produção de IL-10 induzida pelos helmintos. A IL-10 tem uma ação pan-supressora inibindo ambas as respostas Th1 e Th2 (Muraille & Leo 1998). A IL-10 tem um efeito inibitório na produção de quimiocinas (IL-10 e MIP-1 $\alpha$ ) e citocinas pró-inflamatórias (TNF- $\alpha$  e IL-12) pelos macrófagos e células dendríticas, inibindo a resposta Th1. Com relação à supressão da resposta Th2, a IL-10 está relacionada com a inibição da síntese de anticorpos IgE e com o aumento na produção de anticorpos IgG4, considerado um bloqueador da ação anafilática via IgE (Hussain et al, 1992; Taylor et al, 2004).

#### 2.1.5. Quadro clínico

A sintomatologia da infecção pelo *A. lumbricoides* é muito variável, dependendo do tipo de migração do verme (no intestino ou em localizações ectópicas), o que dificulta traçar um quadro clínico uniforme. Também a contínua exposição à infecção dificulta estabelecer o período de incubação. Alterações intestinais leves, crises diarréicas, náuseas, sensação de desconforto e dores abdominais, podem vir acompanhadas de nervosismo, convulsões, sono intranquilo e abaulamento do abdômen. Obstrução intestinal, por enovelamento dos vermes, icterícia obstrutiva, pancreatite, ruptura intestinal com peritonite, apendicite, gangrena de saco herniário, abscesso pulmonar e outros processos patológicos, dependem da migração do *A. lumbricoides* (Moraes et al. 1999; Silva AVM, 2000).

#### 2.1.6. Diagnóstico clínico e laboratorial

O diagnóstico clínico deve ser considerado em pessoas residentes em áreas endêmicas, especialmente naqueles residentes em áreas onde as condições sanitárias não são satisfatórias.

O diagnóstico laboratorial é feito pelo encontro dos ovos nas fezes usando os métodos de sedimentação espontânea em água de Lutz-Hoffman-Pons e Janer e Ritchie (Lima et al., 1977). O método de Kato-Katz é altamente sensível para detectar e quantificar ovos de *Schistosoma mansoni*, *A. lumbricoides* e *Trichiura trichiurus* (de acordo com a Organização Mundial de Saúde), (Pessoa & Martins, 1982) mas tem como desvantagem não detectar protozoários e larvas de helmintos e, no caso de ovos de ancilostomídeos, a lâmina deve ser examinada dentro de no máximo 3 horas. Também as fezes liquefeitas são difíceis de serem examinadas pelo método de Kato-Katz (Pessoa & Martins, 1982). Portanto, utilizamos os métodos de Ritchie e Kato-Katz na identificação e contagem dos ovos de *A. lumbricoides* em nosso estudo.

## 2.2. Dermatite Atópica

### 2.2.1. Características da Dermatite Atópica

A Dermatite Atópica (DA) também denominada Eczema Atópico (EA) é uma doença inflamatória da pele de caráter crônico e recidivante caracterizada por prurido intenso e lesões eczematosas que se iniciam em 85% das vezes na primeira infância (Hanifin & Hajka, 1980). A DA é mais freqüente em lactentes e a sua prevalência e gravidade, em geral declinam com a idade. Em lactentes e crianças menores predomina a DA aguda (eritema, exudação e vesiculação) acometendo principalmente couro cabeludo, face e superfície extensora dos membros. Já nas crianças mais velhas e em adultos a DA sub-aguda e crônica (escoriações, liquenificação, pouca ou nenhuma exudação) as lesões se localizam preferencialmente em flexuras (Adinoff & Clarck, 1996). A presença de história familiar e associação com outras doenças alérgicas são freqüentes (Castro et al., 2006).

O primeiro caso de DA, teria sido do faraó Menés de Menfis, que morreu provavelmente em 2.900 AC. O historiador romano Suetônio, descreveu os sinais e sintomas do imperador César Augusto (63-14 AC), que apresentava pele liquenificada e intensamente pruriginosa, além de asma e rinite, problemas que eram exacerbados por variação sazonal. Apenas a partir do século XVIII, são descritos quadros clínicos, compatíveis com DA e com as mais variadas nomenclaturas dadas pelos diversos autores: Hebra (micosis flexuratum), Brocq e Jacquet (neurodermite – linquen de Vidal), Vencor (prurigo diatéxico), Rash (prurigo de Besnier), Saboroud (prurigo asma) e Neisser que a denominou como dermatite liquenioide pruriginosa (Consenso Latino Americano de Dermatite Atópica, 2004).

Em 1906, Clemens Von Pirquet introduziu o conceito de Alergia e posteriormente, em 1920, Coca e Cooke criaram o termo “atopia” (a=sem, topos =lugar), para descrever os distúrbios geneticamente determinados como asma brônquica, rinite alérgica e febre do feno e o “rash” cutâneo pruriginoso. Estes mesmos autores introduziram os testes alérgicos cutâneos.

Em 1930, Sulzberger e Hill classificaram o eczema atópico em 3 fases: do lactente (até 2 anos), da criança (2 a 12 anos) e do adolescente e adulto acima de

12 anos (*apud* Camelo-Nunes, 2004). Hanifin & Hajjka (1980), baseando-se em critérios clínicos determinaram critérios maiores e menores para o diagnóstico da DA. Apesar de se tratar de mecanismo de diagnóstico, apresentam dificuldades nos estudos epidemiológicos.

Os critérios definidos por Hanifin & Rajka, criando as condições essenciais ou principais e as secundárias facilitaram a classificação (Hanifin & Rajka, 1980) (Tabela 1).

**Tabela 1.** Critérios de diagnósticos para Dermatite Atópica de Hanifin & Rajka

Condições Principais (3 ou mais):
1. Prurido (essencial)
2. Morfologia e distribuição típica
3. Evolução crônica com recaídas
4. Atopia pessoal ou familiar
Condições Secundárias (3 ou mais):
Xerose, pitíriase alba, prurido pelo suor, ceratose pilar, eczema malar, iniciado na infância, ictiose, ceratose palmo-plantar, reação imediata ao teste de puntura, lesões não específicas de mãos e pés, queilites, ceratocones, acentuação perifolicular, palidez, eritema facial, intolerância a lã e solventes lipídicos, hipersensibilidade alimentar, dermatografismo branco, conjuntivite recorrente, escurecimento orbital, catarata sub-capsular, dobra infra-orbital (Dennie-Morgan), tendência a infecção cutânea com imunidade celular diminuída.

Como se trata de avaliação clínica, os estudos populacionais se tornavam de difícil avaliação.

Assim, a aquisição de um instrumento (questionário escrito auto-aplicável) padronizado, o *International Study of Asthma and Allergies in Childhood*, (ISAAC) permite pela primeira vez, a determinação da prevalência de asma, rinite e DA ao redor do mundo, o que facilitou os estudos epidemiológicos (Asher et al., 1995; Williams et al., 1999). No Brasil, o questionário do ISAAC foi validado após a tradução para o português (cultura brasileira) e aplicado em sete centros (Yamada et al., 2002) e em sua fase 3 em 20 cidades (Solé et al., 2006).

O manejo dos pacientes com DA se torna complexo por se tratar de doença multi-causal, onde fatores genéticos, mudanças no estilo de vida, no padrão alimentar e a maior exposição aos alérgenos intradomiciliares, bem como a idade de

início dos sintomas seriam fatores que influem no aumento da prevalência em países desenvolvidos (Akdis et al., 1999; Willams et al., 1999).

### 2.2.2. Epidemiologia da Dermatite Atópica

Os estudos que avaliam a prevalência de DA são escassos, já que as formas leves da doença podem passar despercebidas ou ser esquecidas com o passar do tempo e, em crianças mais velhas, a DA pode ser confundida com outras afecções dermatológicas. Outra grande dificuldade é a variedade da nomenclatura. A Academia Européia de Alergia e Imunologia Clínica, propôs o termo “Síndrome de dermatites e eczemas Atópicos” (AEDS), entretanto a sua aceitação não foi unânime entre todos os grupos que trabalham com DA (Castro et al, 2006).

O *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* (ISAAC) foi implantado a partir de dois estudos colaborativos internacionais sobre a asma, um em Auckland (Nova Zelândia) e o outro na Alemanha (Solé et al., 1998). Em 1991, foi criado o comitê Diretivo para organizar esse estudo em todo o mundo. O questionário ISAAC está dividido em 3 partes: a primeira sobre asma, a segunda investiga rinite e a terceira o eczema (Solé et al., 1998).

Os resultados obtidos com o questionário-padrão do ISAAC, avaliando o módulo eczema em crianças apresentou dados que se mostraram muito variáveis. As maiores taxas de prevalência (acima de 15%) foram observadas em centros urbanos da África, Austrália, norte e região oeste da Europa e as menores (abaixo de 5%) na China, no leste Europeu e na Ásia central. Na América Latina e na Ásia Oriental os valores foram intermediários (Williams et al., 1999). No Brasil, a prevalência de DA foi avaliada em Curitiba (6,8%), Itabira (12%), Recife (12,4%) Porto Alegre (17,7%), Salvador (3,7%) Uberlândia (13,2%) e São Paulo (14%) (Yamada et al., 2002; Camelo-Nunes et al., 2004).

Estes dados encontrados pelo ISAAC, estimularam outros autores com Weilland et al., (2004), no qual a prevalência de DA e seus sintomas foi relacionado positivamente com a latitude e negativamente com a temperatura média ambiental, ou seja, locais com menores variações de temperatura foram associados a maiores níveis de prevalência de DA.

No Brasil, utilizando o questionário ISAAC, fase III, foram avaliadas crianças de 6-7 anos em várias cidades (Tabela 2, Solé et al., 2006).

Tabela 2. Prevalência de sintomas relacionados a eczema atópico em crianças (6-7 anos de idade) de diferentes centros brasileiros – International Study of Asthma and Allergies Childhood (ISAAC) – fase 3.

Centro	Latitude Sul	Altitude M	T média	N	Ecz <sup>(a)</sup>	Ecz flex <sup>(b)</sup>	Ecz grave <sup>(c)</sup>
Manaus <sup>(d)</sup>	3,06	92	32,0	3.011	12,0	8,0	4,7
<b>Norte – total</b>				<b>3.011</b>	<b>12,0</b>	<b>8,0</b>	<b>4,7</b>
Natal	5,47	30	28,0	855	13,1	13,0	8,5
Maceió <sup>(d)</sup>	9,39	16	25,0	1.990	10,6	7,6	4,7
Aracaju <sup>(d)</sup>	10,54	4	25,0	2.443	13,0	11,4	9,1
Feira de Santana	12,16	235	24,1	440	7,3	8,2	7,3
Salvador <sup>(d)</sup>	12,58	8	24,0	998	8,6	7,3	5,7
Vitória da Conquista	14,51	923	20,0	399	10,5	8,3	7,8
<b>Nordeste – total</b>				<b>7.125</b>	<b>11,2</b>	<b>8,2</b>	<b>6,4</b>
Nova Iguaçu <sup>(d)</sup>	22,45	25	21,8	3.249	13,3	9,8	6,0
São Paulo – Oeste <sup>(d)</sup>	23,30	760	20,0	3.312	12,4	9,5	5,2
São Paulo – Sul <sup>(d)</sup>	23,32	760	20,0	3.047	11,0	7,3	3,2
Santo André <sup>(d)</sup>	23,39	755	23,0	2.167	8,1	5,3	2,1
<b>Sudeste – total</b>				<b>11.775</b>	<b>11,6</b>	<b>8,3</b>	<b>4,4</b>
Itajaí <sup>(d)</sup>	26,54	1	21,0	1.511	10,7	8,7	3,4
<b>Sul – total</b>				<b>1.511</b>	<b>10,7</b>	<b>8,7</b>	<b>3,4</b>
<b>Total Geral</b>				<b>23.422</b>	<b>11,5</b>	<b>8,2</b>	<b>5,0</b>

T = Temperatura; n = nº de participantes

(a) = Eczema: rash cutâneo pruriginoso que aparece e desaparece nos últimos 12 meses.

(b) = Eczema flexural: este mesmo rash em lugares característicos (dobras, etc.)

(c) = Eczema grave: distúrbios do sono pelo rash cutâneo nos últimos 12 meses

(d) = Centros oficiais do ISAAC, fase 3.

### 2.2.3. Patogenia e Imunologia

Com relação aos aspectos imunológicos, a DA se caracteriza por uma ativação preferencial dos linfócitos TCD4+ do subtipo Th2, com produção de citocinas IL-4, IL-5, IL-13, a partir de estímulos antigênicos que penetram através da pele ou mucosa (van Reijssen *et al*, 1992). A IgE sérica total (específica para múltiplos alérgenos de penetração respiratória, cutânea e digestiva), encontra-se aumentada em 80% dos pacientes com DA e está correlacionada com a gravidade da doença (Leung, 1993).

Durante a fase aguda da DA (eczema espongíótico), um infiltrado de linfócitos Th2 no tecido cutâneo é predominante (Nakatani *et al*, 2001). Vestergaad e colaboradores (2000) relataram que os pacientes com DA aguda apresentavam um aumento de linfócitos T CLA+CCR4+ circulantes. A molécula CLA (cutaneous lymphocyte antigen) é um receptor de E-selectina, molécula de adesão do epitélio vascular dérmico (Kunstfeld *et al*, 1997). O CCR4 é preferencialmente um marcador

de superfície linfócitos Th2 e tem como ligante a quimiocina TARC (Thymus- and activation-regulated chemokine) secretada por células dendríticas cutâneas, estando a gravidade da DA relacionada com a presença de linfócitos T CCR4+ circulantes (Wakugawa *et al*, 2001). O CCR3 também está presente em linfócitos Th2 e tem como seu principal ligante a eotaxina, esta quimiocina atrai estas células para a pele (Ugucioni *et al*, 1997; Sallusto *et al*, 1997).

Em contraste, nas etapas tardias as citocinas IL-2, TNF- $\alpha$ , IL-12 e IFN- $\gamma$  estão presentes no tecido cutâneo caracterizando um perfil de resposta imune do tipo Th1. Este achado indica uma inversão do padrão de resposta Th2 para Th1, o qual está correlacionado com a cronicidade da doença (eczema liquenificado) (Thepen *et al*, 1996). Os linfócitos Th1 expressam preferencialmente os receptores CXCR3 e CCR5, que tem como principal ligante as quimiocinas IP-10 (interferon-induced protein-10) e MIP-1 $\alpha$  (macrophage inflammatory protein-1 $\alpha$ ), respectivamente (Moser & Loetscher, 2001).

Nos indivíduos portadores de DA, as células apresentadoras de antígenos cutâneas têm uma alta expressão de Fc $\epsilon$ RI (Receptor de porção Fc $\epsilon$  da IgE de alta afinidade) e podem capturar alérgenos ligados à IgE, levando a uma apresentação eficiente destes alérgenos para os linfócitos de memória/efetores na derme (Maurer *et al*, 1998) e, adicionalmente, liberar quimiocinas e citocinas relacionadas com a cinética do influxo dos linfócitos Th1 e Th2. NOVAK e colaboradores (2004) demonstraram que as Células de Langerhans, residentes na derme, induzem a síntese de IL-4 em linfócitos, direcionando a resposta para um perfil Th2, enquanto a Células Dendríticas Epidermais liberam quimiocinas pró-inflamatórias (IL-1 e MIP-1 $\alpha$ ) e as citocinas IL-18 e IL-12 levando a geração de linfócitos Th1 e o processo inflamatório crônico.

#### 2.2.4. Associação de Dermatite Atópica e Ascaridíase.

A Dermatite Atópica (DA) e a infecção pelo *A. lumbricoides* são consideradas patologias freqüentes em todo o mundo, mas a sua associação tem sido pouco estudada. Dagoye *et al*, 2003, sugerem que a alta prevalência de atopias em países em desenvolvimento pode ser explicada pela redução de geo-helminthos. Em contraste, Schäfer *et al.*, 2004 em estudo realizado na Alemanha, mostra com propriedade a associação entre infestação por vermes com a redução da freqüência

de DA. Avaliando crianças cubanas, Wördemann et al., 2008 observaram que o *A. lumbricoides* é fator protetor contra DA, enquanto a infecção pelo *Enterobius vermicularis* é associado com o aumento de risco de Dermatite atópica. Assim, como evidências experimentais e clínicas sugerem que o contato precoce com alérgenos ambientais e microorganismos levariam a progressão da resposta Th2 para o tipo Th1 – Teoria da Higiene de Holgate (1999). O atual estudo se adéqua a avaliação já que se trata de uma população com 26,1% de infecção pelo *A. lumbricoides* e calendário vacinal completo.

### 3. PERGUNTA CONDUTORA

---

---

### 3. PERGUNTA CONDUTORA

Existe associação entre Dermatite Atópica/ascaridíase e alteração na resposta imunológica em crianças 2 a 10 anos de idade com Dermatite Atópica relativa à produção de CCR4 + TH2 e CXCR3 + TH1 e testes cutâneos de leitura imediata com e sem ascaridíase?

## 4. OBJETIVOS

---

---

## 4. OBJETIVOS

### 4.1. Geral

Avaliar a associação entre Dermatite Atópica e ascaridíase e a resposta relativa à produção de CCR4 + TH2 e CXCR3 + TH1 e testes cutâneos de leitura imediata com e sem ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos de idade no bairro do Pedregal, em Campina Grande, Paraíba.

### 4.2. Específicos

- Verificar associação entre DA e ascaridíase.
- Avaliar a resposta à produção de CCR4 + TH2 em crianças com DA e ascaridíase *versus* o grupo de comparação (crianças com DA e sem ascaridíase)
- Avaliar a resposta à produção CXCR3 + TH1 em crianças com DA e ascaridíase *versus* o grupo de comparação (crianças com DA e sem ascaridíase).
- Avaliar a resposta de teste cutâneo de leitura imediata em crianças com DA e ascaridíase *versus* o grupo de comparação (crianças com DA sem ascaridíase).



## 5. ARTIGOS

## 5.1. Artigo 1



0021-7557/10/86-01/53  
**Jornal de Pediatria**  
 Copyright © 2010 by Sociedade Brasileira de Pediatria

ARTIGO ORIGINAL

## Atopic dermatitis and ascariasis in children aged 2 to 10 years

*Dermatite atópica e ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos*

Maria Teresa Nascimento Silva<sup>1</sup>, Valdenia M. Souza<sup>2</sup>, Gerson Bragagnoli<sup>3</sup>,  
Teobaldo G. R. Pereira<sup>4</sup>, Elizabeth Malagueño<sup>2</sup>

### Resumo

**Objetivo:** Avaliar a associação entre dermatite atópica (DA) e ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos do bairro do Pedregal, Campina Grande (PB), área de baixos indicadores socioeconômicos.

**Métodos:** Trata-se de estudo transversal a partir da aplicação do questionário padrão do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) e exame parasitológico de fezes para *Ascaris lumbricoides*. A variável dependente foi o diagnóstico de DA ausente, DA leve e DA grave. Efetuou-se análise de regressão logística multivariada, bem como análise descritiva das variáveis do estudo. As associações foram estimadas por meio de risco relativo (RR) e razão de chances (odds ratio, OR). A inferência estatística foi baseada em intervalos de confiança de 95% (IC95%).

**Resultados:** Foram avaliadas 1.195 crianças, sendo 51,2% (n = 612) do sexo feminino. A prevalência de DA foi de 24,6%, e a de ascaridíase, de 26,1%. Das crianças com DA leve, 44 (36,7%) eram parasitadas pelo *A. lumbricoides*, enquanto que 40 (22,9%), com DA grave, apresentavam a mesma geo-helminthose (p = 0,01). Comparando-se os casos negativos para DA com os casos leves e graves, constatou-se que a presença de ascaridíase aumentou a ocorrência de dermatite leve (RR = 1,7; p = 0,009), mas não de DA grave (RR = 0,86; p = 0,46). Avaliando-se apenas os casos positivos de dermatite, DA leve (n = 120; 40,8%) e DA grave (n = 176; 59,2%), verifica-se que a exposição parasitária diminuiu a ocorrência da forma grave (RR = 1,46; p = 0,016).

**Conclusão:** Existe elevada prevalência de DA e de ascaridíase na população estudada. A forma grave de DA está associada com baixa parasitemia de *A. lumbricoides*.

*J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):53-58: Dermatite atópica, ascaridíase, prevalência, crianças.

### Abstract

**Objective:** To assess the association between atopic dermatitis (AD) and ascariasis in 2 to 10-year-old children from the neighborhood Pedregal, in the city of Campina Grande, Brazil, an area of low socioeconomic index.

**Methods:** Cross-sectional study conducted with the use of the standard questionnaire from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) and stool parasitological exam for *Ascaris lumbricoides*. The dependent variable was AD diagnosis: absent, mild, and severe. Multivariate logistic regression and descriptive analysis of the variable were used. Associations were estimated using relative risk (RR) and odds ratio (OR). The statistical inference was based on 95% confidence intervals (95%CI).

**Results:** We assessed 1,195 children, 612 (51.2%) female. The AD prevalence was 24.6%, and ascariasis prevalence was 26.1%. In the mild AD group of children, 44 (36.7%) were infected by *A. lumbricoides*, while in the severe AD group, 40 (22.9%) had the same geohelminthosis (p = 0.01). Comparing negative cases of AD between mild and severe forms, the infection with *A. lumbricoides* increased the frequency of mild AD (RR = 1.7; p = 0.009), but not the severe form (RR = 0.86; p = 0.46). Evaluating only the positive cases of dermatitis, 120 mild AD (40.8%) and 176 with severe AD (58.2%), it can be said that the exposure to the parasite decreased the frequency of the severe form of dermatitis (RR = 1.46; p = 0.016).

**Conclusion:** There is a high prevalence of AD and of ascariasis in the population studied. The severe AD is related to lower parasitemia of *A. lumbricoides*.

*J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):53-58: Atopic dermatitis, ascariasis, prevalence, children.

1. Professora adjunta, Unidade Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB.
2. Professora adjunta, Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE.
3. Professor adjunto, Unidade Acadêmica de Medicina, UFCG, Campina Grande, PB.
4. Professor associado, Unidade Acadêmica de Medicina, UFCG, Campina Grande, PB.

O presente trabalho está vinculado ao Programa de Pós-Graduação em Medicina Tropical da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife, PE, e à Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB.

Apoio financeiro: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande, PB.

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

**Como citar este artigo:** Silva MT, Souza VM, Bragagnoli G, Pereira TG, Malagueño E. Atopic dermatitis and ascariasis in children aged 2 to 10 years. *J Pediatr (Rio J)*. 2010;86(1):53-58.

Artigo submetido em 26.08.09, aceito em 28.10.09.

doi:10.2223/JPED.1962

## Introdução

A dermatite atópica (DA) ou eczema atópico é uma doença inflamatória que geralmente ocorre em pacientes com história familiar de atopia<sup>1</sup>. Nos países industrializados, é a mais frequente dermatose inflamatória em crianças<sup>2</sup>. Padrões genéticos, período de aleitamento materno, alérgenos ambientais, uso precoce de antibióticos e até a diminuição do tamanho das famílias têm sido relacionados como fatores de risco para DA<sup>3</sup>. Por outro lado, infecções virais, bacterianas ou imunização com o BCG ajudam a explicar a dicotomia TH1-TH2<sup>4</sup>.

A prevalência da DA no Brasil é estudada utilizando-se o questionário padronizado do International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)<sup>5</sup>. Em crianças de Manaus (AM), Natal (RN), Salvador (BA), São Paulo (SP) e Itajaí (SC), a prevalência de eczema leve variou entre 8,6 e 13,1%, enquanto a de eczema grave, nesses mesmos locais, foi de 3,4 a 8,5%<sup>6</sup>.

Assim como a DA, a infecção por helmintos é muito frequente em países em desenvolvimento<sup>7,8</sup> e tem sido associada a doenças alérgicas. No Brasil, a ascaridíase é uma das parasitoses mais frequentes<sup>9</sup>. Em Campina Grande (PB), em estudo anterior na mesma área, foi observada uma prevalência de 56,3% de *Ascaris lumbricoides*<sup>10</sup>.

A alta prevalência de atopia em áreas urbanas de países em desenvolvimento foi relacionada à redução de exposição aos geo-helmintos<sup>11-13</sup>. Outros estudos, como de o Lynch et al.<sup>14</sup> e o de Williams & Flohr<sup>15</sup>, observaram redução do risco de sensibilização aos aeroalérgenos nas crianças com infecção pelo *A. lumbricoides*. Em estudo anterior, na comunidade do Pedregal, Campina Grande, não foi observada a associação entre asma e ascaridíase<sup>14</sup>. Leonardi-Bee et al.<sup>16</sup>, em uma meta-análise, associaram a infecção por *A. lumbricoides* a um significativo aumento do risco de asma. Medeiros et al.<sup>17</sup> observaram a associação de asma com *Schistosoma mansoni*.

Apesar da alta prevalência de DA e ascaridíase, no Brasil não foram encontrados estudos que mostrem a associação entre essas duas patologias. Em Campina Grande, no bairro do Pedregal, observa-se alta frequência de doenças alérgicas, bem como de enteroparasitoses, o que motivou o estudo da possível associação entre DA e ascaridíase<sup>18</sup>.

## Métodos

A população estudada foi constituída de crianças entre 2 e 10 anos de idade residentes no bairro do Pedregal da cidade de Campina Grande (PB). Nessa comunidade existem 2.655 famílias cadastradas pelo Programa de Saúde da Família (PSF), com aproximadamente 1.600 crianças na faixa etária estudada, conforme dados fornecidos pela Secretaria Municipal de Saúde. A população do bairro é estimada em 10.706 habitantes, e as crianças estudadas equivalem a 14,9% do total dos habitantes<sup>19</sup>.

O estudo foi iniciado em 16 de janeiro de 2007 e concluído em 19 de novembro de 2007. Aplicou-se questionário padrão (módulo eczema) do ISAAC<sup>6</sup> aos responsáveis pelas 1.582 crianças durante visita domiciliar, sendo entregue o recipiente

para coleta de fezes. Nesta ocasião também foi realizado o exame clínico dermatológico das crianças e preenchidas as exigências do termo de consentimento livre e esclarecido. O exame parasitológico foi realizado no Laboratório de Parasitologia, Unidade Acadêmica de Medicina, Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), Campina Grande (PB). Seguiram o estudo 1.195 (75,5%) crianças, que apresentaram amostra fecal para exame coproparasitológico. Foram excluídas 387 crianças (24,5%), porque houve fechamento temporário do PSF do bairro do Pedregal e as amostras não foram entregues.

Campina Grande está localizada a 7°13'50" de latitude sul, 35°52'52" de longitude oeste, 552 m de altitude, onde são observadas variações de temperatura entre 15 e 30 °C, e umidade relativa do ar de 82% em média (Instituto Nacional de Meteorologia, INMET), tendo a cidade, também, altos índices pluviométricos (754 mm/ano em 2007 e 866 mm até agosto de 2008, segundo dados da Agência Executiva de Gestão das Águas do Estado da Paraíba, AESA). As crianças que ali residem usam roupas leves e apresentam vários problemas dermatológicos como escabiose, pitiríase versicolor e molusco contagioso, doença típica de países de clima quente.

O questionário ISAAC foi aplicado para avaliar a DA e seus sintomas. Segundo seus critérios, considera-se DA leve o "eczema que aparece e desaparece nos últimos 12 meses" e DA grave, "eczema, lesões flexurais nos últimos 12 meses e prurido noturno". Os casos foram distribuídos em três grupos: grupo sem DA, grupo DA leve e grupo DA grave.

Na pesquisa dos ovos de *A. lumbricoides* foram utilizados os métodos de Ritchie e Kato-Katz. Todas as crianças com ascaridíase foram tratadas com mebendazol (100 mg, duas vezes ao dia, durante 3 dias), e aquelas portadoras de outras parasitoses intestinais foram medicadas conforme indicação.

Os procedimentos de análise incluíram análise descritiva univariada e análise multivariada de regressão logística. Na análise multivariada foram introduzidas no modelo de regressão logística todas as variáveis que apresentaram valor de  $p < 0,2$  na associação com DA, permanecendo no modelo as que apresentaram valor  $p < 0,05$ . As associações foram estimadas pelo risco relativo (RR) e a razão de chances (*odds ratio*, OR), e as inferências estatísticas foram baseadas em intervalos de confiança de 95% (IC95%).

A variável dependente foi o diagnóstico de DA ausente, DA leve e DA grave. As covariáveis foram idade, gênero, renda familiar, escolaridade materna, história familiar de alergia e presença de infecção pelo *A. lumbricoides*. A idade, variável contínua, foi categorizada em quatro grupos: 2 a 3 anos, 4 a 5 anos, 6 a 7 anos e 8 a 10 anos. Quanto à renda familiar, a amostra foi dividida em três grupos: < a um salário-mínimo, de um a dois salários-mínimos e  $\geq$  a dois salários-mínimos. A variável escolaridade materna foi avaliada estratificando-se em dois grupos: 1) mães analfabetas ou com nível fundamental incompleto e 2) mães com curso fundamental completo ou maior escolaridade. Para as análises foram utilizados o *software* Statistical Package for Social Sciences (SPSS) versão 10.0 para Windows e o STAT 9.2.

O projeto de pesquisa foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital Universitário Alcides Carneiro, UFCG, Campina Grande (22 de maio de 2006).

## Resultados

Na análise das variáveis demográficas das 1.195 crianças estudadas, 51,2% (n = 612) eram do sexo feminino, não se observando diferenças nas proporções quanto ao sexo. No que tange à idade, a média foi de 5,58 anos com desvio padrão de 2,58. A faixa etária com o maior número de crianças foi a de 8 a 10 anos (28,3%). Renda mensal menor ou igual a um salário mínimo foi encontrada em 91,1% das famílias. Quanto à escolaridade, a maioria das mães (68,4%) tinha o nível fundamental incompleto.

A prevalência de ascaridíase foi de 26,1% (n = 312), e a de DA foi de 24,7% (n = 296). Destes casos, 40,5% eram portadores de DA leve, e 59,4%, de DA grave.

Nos casos de DA, não houve diferença entre sexo masculino e feminino (p = 0,258) nem associação com a idade (p = 0,205). Para a análise da renda familiar, foram considerados os grupos de um a dois salários mínimos e > que dois salários mínimos, excluindo-se o grupo < a um salário-mínimo, que não diferia do grupo com renda de um

a dois salários-mínimos. Verificou-se associação estatisticamente significativa entre renda familiar e DA (p = 0,022). A menor renda mostrou-se como fator de proteção para DA leve (RR = 0,42; IC95% 0,23-0,78) e para DA grave (RR = 0,52; IC95% 0,30-0,91). Na análise da escolaridade materna, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos estudados (RR = 0,71; IC95% 0,42-1,20; p = 0,16) (Tabela 1).

Ainda na Tabela 1, analisando-se a presença de ascaridíase, foi observado que há associação com a DA (p = 0,016). Comparando-se os casos negativos para DA com os casos leves e graves, a presença de infecção pelo *A. lumbricoides* aumentou a ocorrência de DA leve (RR = 1,7; p = 0,009), mas não de DA grave (RR = 0,86; p = 0,46).

Avaliando-se apenas os casos positivos de DA leve (n = 120; 40,8%) e DA grave (n = 176), constata-se que a exposição ao parasito diminui a ocorrência da forma grave (RR = 1,46; p = 0,016).

Na Tabela 2, observa-se a história familiar de doenças alérgicas como asma, rinite, urticária e DA na mãe e irmãos. A presença de DA grave nas crianças foi mais frequente quando a mãe tem rinite (RR = 1,62; p = 0,02) ou DA (RR = 2,69; p = 0,085) e quando os irmãos têm DA (RR = 6,16; p = 0,001).

**Tabela 1** - Análise univariada da associação da dermatite atópica com variáveis demográficas e com ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos de idade no bairro do Pedregal, Campina Grande (PB)

Variáveis	Dermatite			RR (IC95%) "Não" versus "DA leve"	p	RR (IC95%) "Não" versus "DA grave"	p
	Não, n (%)	Leve, n (%)	Grave, n (%)				
Sexo (p = 0,258)							
Feminino	466 (51,8)	53 (44,2)	93 (52,8)	-	-	-	-
Masculino	433 (48,2)	67 (55,8)	83 (47,2)	1,36 (0,92-1,99)	0,115	0,96 (0,69-1,32)	0,807
Grupo etário (p = 0,205)							
De 2 a 3 anos	252 (28,0)	30 (25,0)	50 (28,4)	-	-	-	-
De 4 a 5 anos	215 (24,0)	25 (20,8)	48 (27,3)	0,97 (0,55-1,71)	0,934	1,12 (0,72-1,74)	0,596
De 6 a 7 anos	189 (21,0)	21 (17,5)	26 (14,8)	0,96 (0,72-1,30)	0,818	0,83 (0,64-1,07)	0,159
De 8 a 10 anos	243 (27,0)	44 (36,7)	52 (29,5)	1,15 (0,97-1,35)	0,098	1,02 (0,89-1,18)	0,728
Renda familiar (p = 0,022)							
< 1 SM	67 (7,4)	17 (14,2)	21 (11,9)	-	-	-	-
De 1 a < 2 SM	426 (47,4)	46 (38,3)	70 (39,8)	0,42 (0,23-0,78)	0,006	0,52 (0,30-0,91)	0,022
≥ 2 SM	406 (45,2)	57 (47,5)	85 (48,3)	0,89 (0,67-1,20)	0,481	0,97 (0,75-1,24)	0,789
Escolaridade (p = 0,197)							
Analfabeto e ensino fundamental incompleto	720 (80,1)	102 (84,7)	149 (85,0)	-	-	-	-
Ensino fundamental completo ou mais	179 (19,9)	18 (15,3)	27 (15,0)	0,71 (0,42-1,20)	0,203	0,73 (0,47-1,13)	0,160
<i>Ascaris lumbricoides</i> (p = 0,016)							
Presença	228 (25,4)	44 (36,7)	40 (22,7)	1,0	-	1,0	-
Ausência	671 (74,6)	76 (63,3)	136 (77,3)	1,70 (1,14-2,54)	0,009	0,86 (0,59-1,26)	0,460

DA = dermatite atópica; IC95% = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo; SM = salário-mínimo.

**Tabela 2** - Análise multivariada da associação da dermatite atópica com a história familiar de alergia em crianças de 2 a 10 anos de idade no bairro Pedregal, Campina Grande (PB)

Variáveis	Dermatite			RR (IC95%) "Não" versus "DA leve"	p	RR (IC95%) "Não" versus "DA grave"	p
	Não, n (%)	Leve, n (%)	Grave, n (%)				
Mãe asma (p = 0,298)							
Não	679 (77,4)	90 (71,9)	120 (76,3)	1,0	-	1,0	-
Sim	198 (22,6)	28 (28,1)	47 (23,7)	1,06 (0,67-1,68)	0,779	1,34 (0,92-1,94)	0,121
Mãe rinite (p = 0,020)							
Não	616 (70,2)	82 (59,3)	99 (69,5)	1,0	-	1,0	-
Sim	261 (29,8)	36 (40,6)	68 (30,5)	1,03 (0,68-1,57)	0,868	1,62 (1,15-2,28)	0,005
Mãe urticária (p = 0,184)							
Não	885 (97,7)	115 (95,2)	159 (97,5)	1,0	-	1,0	-
Sim	20 (2,3)	3 (4,8)	8 (2,5)	1,11 (0,32-3,81)	0,862	2,15 (0,93-4,96)	0,073
Mãe DA (p = 0,085)							
Não	863 (98,4)	116 (98,3)	160 (95,8)	1,0	-	1,0	-
Sim	14 (1,6)	02 (1,7)	7 (4,2)	1,06 (0,23-4,73)	0,936	2,69 (1,07-6,78)	0,035
Irmão asma (p = 0,678)							
Não	284 (39,4)	52 (35,6)	32 (36,6)	1,0	-	1,0	-
Sim	437 (60,6)	58 (64,4)	90 (63,4)	1,17 (0,74-1,85)	0,482	1,12 (0,77-1,63)	0,536
Irmão rinite (p = 0,274)							
Não	284 (39,4)	36 (32,4)	46 (40,0)	1,0	-	1,0	-
Sim	436 (60,6)	54 (67,6)	96 (60,0)	1,09 (0,73-1,62)	0,665	1,18 (0,85-1,64)	0,317
Irmão urticária (p = 0,152)							
Não	673 (93,3)	84 (88,7)	126 (93,3)	1,0	-	1,0	-
Sim	48 (6,7)	6 (11,3)	16 (6,7)	1,20 (0,74-1,96)	0,448	1,09 (0,70-1,70)	0,672
Irmão DA (p = 0,001)							
Não	673 (93,2)	81 (90,0)	98 (69,0)	1,0	-	1,0	-
Sim	49 (6,8)	09 (10,0)	44 (31,0)	1,52 (0,72-3,22)	0,268	6,16 (3,89-9,75)	< 0,001

DA = dermatite atópica; IC95% = intervalo de confiança de 95%; RR = risco relativo.

Na análise de regressão logística multivariada compreendendo os fatores familiares e a presença de *A. lumbricoides*, para observar a associação destes com DA e suas formas leve e grave (Tabela 3), pode-se observar que a presença do parasito tem forte associação com a forma leve de DA (OR = 2,26; IC95% 1,38-3,68; p < 0,001). Ter irmãos com DA aumenta significativamente o risco de DA na forma grave (OR = 5,9 IC95% 3,63-6,69; p < 0,001), muito mais que a rinite materna (OR = 1,55; IC95% 1,04-2,31; p < 0,028). DA na mãe aumenta o risco de DA grave nas crianças (OR = 3,15; IC95% 0,98-10,1; p < 0,053).

### Discussão

A presença de DA é uma condição geneticamente prevista e moderada por fatores ambientais<sup>20</sup>. A prevalência de DA tem sido bem estudada após os registros de dados obtidos pelo questionário ISAAC<sup>5,6</sup>. Os valores mais altos foram observados em centros urbanos da África, Austrália, norte e oeste da Europa, e os mais baixos, na China, leste da Europa e Ásia.

No Brasil, o ISAAC fase 3 mostrou diferenças significativas nos diversos centros avaliados, com dados que variaram no item "eczema" de 7,3 a 13,3% e, em "eczema em flexuras", de 5,3 a 13,1% nas crianças de 6 a 7 anos<sup>6</sup>.

A associação entre DA e ascaridíase tem sido pouco estudada apesar de serem consideradas patologias de alta prevalência em todo o mundo, tanto em países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento<sup>7,8</sup>. Esse status foi observado no presente estudo, endossado pela baixa renda e baixa escolaridade materna.

Mesmo que não tenha sido abordado um instrumento de qualificação das precárias condições socioeconômicas e higiênico-sanitárias, elas existem no bairro do Pedregal e favorecem a presença de geo-helmintos e outras parasitoses. A prevalência de *A. lumbricoides* foi menor do que a verificada em estudo anterior (56,3%)<sup>21</sup> possivelmente em decorrência da prescrição profilática de medicação anti-helmíntica pelos profissionais do PSF antes da devida comprovação de presença de parasitos no exame coproparasitológico.

O diagnóstico de infecção parasitária em um estudo transversal com coleta única de material fecal pode indicar tanto

**Tabela 3** - Análise multivariada dos fatores presença de *Ascaris lumbricoides* e história familiar de alergia na dermatite atópica em crianças de 2 a 10 anos de idade no bairro do Pedregal, Campina Grande (PB)

Variáveis	OR bruta (IC95%) "Não" versus "DA leve"	p	OR ajustada (IC95%) "Não" versus "DA grave"	p
<i>Ascaris lumbricoides</i>				
Ausência	1,0	-	-	-
Presença	2,26 (1,38-3,68)	0,001	1,02 (0,63-1,64)	0,917
Irmão com DA				
Não	1,0	-	-	-
Sim	1,57 (0,73-3,37)	0,245	5,94 (3,63-6,69)	< 0,001
Mãe com rinite				
Não	1,0	-	-	-
Sim	1,28 (0,82-2,10)	0,253	1,55 (1,04-2,31)	0,028
Mãe com DA				
Não	1,0	-	-	-
Sim	1,79 (0,36-8,82)	0,46	3,15 (0,98-10,1)	0,053

DA = dermatite tópica; IC95% = intervalo de confiança de 95%; OR = razão de chances (*odds ratio*).

uma nova infecção quanto uma infecção crônica. A ausência de infecção também pode indicar presumivelmente a não exposição ou, então, um recente tratamento<sup>7,12</sup>.

O clima pode afetar a prevalência de asma e DA em crianças<sup>22</sup>. As prevalências encontradas por Solé et al.<sup>23</sup> em centros próximos da linha do Equador (Manaus, 12,0% em "eczema" e 8,0% em "eczema em flexuras"; e Natal, 13,1 e 13,0%, respectivamente) mostram alta prevalência, o que coincide com o presente estudo. Em estudo realizado na Nigéria, onde são observadas condições climáticas semelhantes às do Nordeste do Brasil, Nnoruka<sup>24</sup> considerou como fatores agravantes da DA a intolerância ao calor, transpiração excessiva e umidade intradomiciliar.

A poluição atmosférica seria fator agravante, como documentado por Fernández-Mayoralas et al.<sup>25</sup>, fato não observado em estudo realizado no Brasil em cidades com maior nível de poluição<sup>23</sup>. No bairro do Pedregal é frequente a queima de lixo domiciliar, e são observadas famílias que usam lenha e carvão em suas cozinhas, fatores de agravo para doenças alérgicas.

A presença de *A. lumbricoides* nas crianças deste estudo protegeu-as da DA grave possivelmente por mecanismos imunológicos. Esse mesmo fenômeno foi observado por Wordemann et al. em crianças cubanas<sup>7</sup>. Dagoye et al. sugeriram que a redução das infecções parasitárias pode ser fator determinante para o aumento de doenças alérgicas em países desenvolvidos e em desenvolvimento<sup>13</sup>. O mecanismo imunológico desta relação é ainda controverso. A resposta talvez esteja no modelo envolvendo a dicotomia TH1-TH2 quando a exposição aos helmintos favorece uma maior estimulação TH2, o que também é observado nas doenças alérgicas<sup>26</sup>. Deste modo, a presença de ascaridíase mostra um efeito inverso na gravidade da doença alérgica.

Como na área de estudo são observadas altas prevalências de enteroparasitoses<sup>10</sup> e todas as crianças apresentam

calendário vacinal completo, seria de se esperar a diminuição de doenças alérgicas e que a ocorrência de fatores imunoprotetores TH1 fosse desencadeada, funcionando como mecanismo para a menor ocorrência de DA<sup>14,27</sup>.

Sabe-se da alta prevalência de atopia nos familiares das crianças, comprovada por Sebok et al.<sup>28</sup>, que associou a doença alérgica à herança genética de pai, mãe, avós e parentes. Assim, a história familiar é um dos mais importantes fatores para diagnóstico e expressa a constituição atópica do paciente. No atual estudo, relacionou-se atopia entre mães com rinite e DA, e a de irmãos, com DA. Entre estes, o maior risco da forma grave de DA nas crianças decorreu de o paciente ter irmão com DA, corroborando a ideia de predisposição genética. As mães e irmãos estudados compartilhavam o mesmo ambiente, então a hereditariedade pôde assim ser avaliada. As informações sobre o pai foram prejudicadas, pois a maioria das mães assume sozinha a responsabilidade sobre as crianças.

Os dados obtidos neste estudo demonstraram que crianças de 2 a 10 anos de idade residentes em área urbana com baixos índices socioeconômicos poderiam ter a infestação pelo *A. lumbricoides* como determinante para uma menor gravidade da DA.

#### Agradecimentos

Ao Professor Dirceu Solé, Titular da Universidade de São Paulo - Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM), São Paulo (SP), que mesmo à distância estimulou a elaboração deste estudo. Ao Professor Ricardo A. Ximenes, Professor adjunto, Centro de Ciências da Saúde, Departamento de Medicina Tropical, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife (PE), pela revisão do estudo estatístico.

**Referências**

1. Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Melo KC, Naspitz CK, Sole D. Prevalence of atopic eczema and associated symptoms in school children. *J Pediatr (Rio J)*. 2004;80:60-4.
2. Thestrup-Pedersen K. Clinical aspects of atopic dermatitis. *Clin Exp Dermatol*. 2000;25:535-43.
3. Strachan DP. Allergy and family size: a riddle worth solving. *Clin Exp Allergy*. 1997;27:235-6.
4. Anderson HR, Poloniecki JD, Strachan DP, Beasley R, Bjorksten B, Asher MI. Immunization and symptoms of atopic disease in children: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Am J Public Health*. 2001;91:1126-9.
5. Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2002;12:34-41.
6. Sole D, Wandalsen GF, Camelo-Nunes IC, Naspitz CK. Prevalence of symptoms of asthma, rhinitis, and atopic eczema among Brazilian children and adolescents identified by the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) - Phase 3. *J Pediatr (Rio J)*. 2006;82:341-6.
7. Wordemann M, Diaz RJ, Heredia LM, Collado Madurga AM, Ruiz Espinosa A, Prado RC, et al. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. *Trop Med Int Health*. 2008;13:180-6.
8. Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, Quinell R, Minh TT, Llem HT, et al. Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in Vietnamese children: A cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:1305-11.
9. Ferreira MU, Ferreira CS, Monteiro CA. Secular trends in intestinal parasitic diseases of childhood in the city of Sao Paulo, Brazil (1984-1996). *Rev Saude Publica*. 2000;34:73-82.
10. Nascimento Silva MT, Pontes A, Aragão P, Andrade J, Tavares-Neto J. Prevalência de parasitos intestinais em crianças, com baixos indicadores sócio-econômicos em Campina Grande (Paraíba). *Rev Bahiana Saúde Pública*. 2005;29:121-5.
11. Scrivener S, Yemaneberhan H, Zebenigus M, Tilahun D, Girma S, Ali S, et al. Independent effects of intestinal parasite infection and domestic allergen exposure on risk of wheeze in Ethiopia: a nested case-control study. *Lancet*. 2001;358:1493-9.
12. Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, et al. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111:995-1000.
13. Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nida H, Yimam M, Hall A, et al. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1369-73.
14. Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, et al. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol*. 1998;101:217-21.
15. Williams H, Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118:209-13.
16. Leonardi-Bee J, Pritchard D, Britton J. Asthma and current intestinal parasite infection: systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174:514-23.
17. Medeiros M, Carvalho EM, Araújo MI. Schistosoma mansoni infection, allergy, and asthma. *Allergy Clin Immunol Int*. 2005;17:220-3.
18. Nascimento Silva MT. Prevalência de ascariíase e asma no bairro do Pedregal da cidade de Campina Grande [dissertação]. Campina Grande: Universidade Federal da Bahia, Universidade Federal da Paraíba; 2002.
19. Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE). Censo demográfico 2000. Rio de Janeiro: IBGE; 2002.
20. Wuthrich B, Baumann E, Fries RA, Schnyder UW. Total and specific IgE (RAST) in atopic twins. *Clin Allergy*. 1981;11:147-54.
21. Nascimento Silva MT, Andrade J, Tavares-Neto J. Asthma and ascariasis in children aged two to ten living in a low income suburb. *J Pediatr (Rio J)*. 2003;79:227-32.
22. Weiland SK, Husing A, Strachan DP, Rzehak P, Pearce N; ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis, and atopic eczema in children. *Occup Environ Med*. 2004;61:609-15.
23. Solé D, Camelo-Nunes IC, Wandalsen GF, Mallozi MC, Naspitz CK. Prevalence of atopic eczema and related symptoms in Brazilian schoolchildren: results from the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) phase 3. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2006;16:367-76.
24. Nnoruka EN. Current epidemiology of atopic dermatitis in south-eastern Nigeria. *Int J Dermatol*. 2004;43:739-44.
25. Martín Fernández-Mayoralas D, Martín Caballero JM, García-Marcos Álvarez L. Prevalencia de la dermatitis atópica en escolares de Catagena y su relación con el sexo y la contaminación. *An Pediatr (Barc)*. 2004;60:555-60.
26. Schäfer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy*. 2005;60:1014-20.
27. Cooper PJ. Intestinal worms and human allergy. *Parasite Immunol*. 2004;26:455-67.
28. Sebok B, Schneider I, Harangi F. Familiar and environmental factors influencing atopic dermatitis in the childhood. *J Eur Acad Dermatol Venerol*. 2006;20:418-22.

**Correspondência:**

Maria Teresa Nascimento Silva  
 Rua José Augusto Ribeiro, 115 apto. 601, Bela Vista  
 CEP 58428-720 - Campina Grande, PB  
 Tel.: (83) 3333.1976, (83) 3322.3020, (83) 9971.3446  
 Fax: (83) 3333.1976, (83) 3322.3020  
 E-mail: teresans@terra.com.br

## 5.2. Artigo 2

Severity of atopic dermatitis and geohelminthiasis: an evaluation of CCR4+ T helper cell frequency in children from an urban area

**Short title:** Severity AD, CCR4+Th and Ascariidiasis

Maria Teresa Nascimento Silva<sup>1</sup>, Vláudia Maria Assis Costa<sup>2,3</sup>, Teobaldo Gonzaga Realço Pereira<sup>1</sup>, Iana Rafaela Fernandes Sales<sup>3</sup>, Silvana Fátima Ferreira da Silva<sup>3</sup>, Maria Amélia Vieira Maciel<sup>2</sup>, Elizabeth Malagueño<sup>3</sup>, Valdênia Maria Oliveira Souza<sup>3,4</sup>

<sup>1</sup>Academic Unit of Medicine, Federal University of Campina Grande, Campina Grande, Paraíba, Brazil; <sup>2</sup>Department of Tropical Medicine, <sup>3</sup>Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, <sup>4</sup>Department of Pharmaceutical Science, Federal University of Pernambuco, Recife, Pernambuco, Brazil.

\*Corresponding author: Valdênia M. O. Souza, Laboratory of Immunopathology Keizo Asami, Federal University of Pernambuco, Prof. Moraes Rego Avenue, Recife, 50670-901, Pernambuco, Brazil. Tel.: +55 81 2126 8484; Fax: +55 81 2126 8485. E-mail: valdenia.souza@gmail.com

**Abstract**

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease with biphasic (acute and chronic) clinical manifestations related to the selective trafficking of Th2 and Th1 cells from peripheral blood towards the skin. In acute (eczematous) AD, IL-4 production and the high frequency of the Th2 cells that express chemokine (C-C motif) receptor 4 (CCR4) are associated with the severity of the disease. Later, in the chronic AD phase (lichenification) IFN- $\gamma$  is detected, reflecting the predominance of the chemokine (C-X-C motif) receptor 3 (CXCR3) + Th1 cells. *Ascaris lumbricoides* infections have been associated with the patient's failure to display AD symptoms. However, few studies have investigated the relationship between AD severity and Ascariasis. In this study, we recruited children from a low-income suburb, where geohelminth infections are prevalent and the prevalence of AD is particularly high AD (~25%). Moreover, the exposure to the parasite decreased the frequency of the severe form of dermatitis. From these children, a subsample of the chronic AD (CAD) patients was evaluated for an association between parasite infection and the frequency of CCR4+Th2 and CXCR3+Th1 cells in the peripheral blood, accompanied by the skin prick test (SPT). There was no correlation between positive SPT and AD symptoms in infected children. The CCR4+Th2 frequency was significantly higher in helminth-free CAD patients than in the CAD-infected ones. In conclusion, current *A. lumbricoides* infections alter blood traffic of the CCR4+Th2 cells in chronic AD patients and may diminish the severity of the clinical manifestations on the skin.

**Key words:** Atopic dermatitis; *Ascaris lumbricoides*; CCR4; CXCR3; flow cytometry; children.

## Introduction

Atopic dermatitis (AD) is a chronic inflammatory skin disease associated with genetic background, environmental factors and the intense T helper (CD4+) (Th) subtype 2 cell immune response (anti-allergen IgE, IL-4, IL-5, IL-13) [1]. The course of the disease is marked by biphasic clinical manifestations, which are closely related to the selective trafficking of both Th2 and Th1 cells from peripheral blood towards the skin [2]. The trafficking of Th1 and Th2 lymphocytes is controlled through the selective expression of adhesion molecules and chemokine receptors [3]. Thus, in acute (eczematous and flexural skin lesion) AD the patients display IL-4 production together with a high frequency of CCR4+ Th2 cells, which is related to the severity of the disease [4]. Subsequently, in the chronic phase - lichenification of the skin lesions - IFN- $\gamma$  was detected, reflecting the predominance of the Th subtype 1 cells [5], which express CXCR3 [3].

In *Ascaris lumbricoides* infections a protective Th2 response is elicited in the host [6]. A strong inverse association has been demonstrated between atopy and active intestinal helminth infections. This finding, however, was corroborated by allergen skin test responses and not by the development of allergic symptoms [7-9]. With regard to AD symptoms, Cooper et al. [10] have pointed out that the presence of geohelminth infections does not offer protection against atopic eczema. In contrast, Schäffer et al. [11] demonstrated that previous *A. lumbricoides* infections can reduce the frequency of atopic eczema in schoolchildren. Wördemann et al. [12] obtained similar results when they investigated the effect of current Ascariasis in AD patients. Recently, we observed infection with *A. lumbricoides* decreased the frequency of the severe form of dermatitis in children from an urban area with a low socioeconomic profile and endemic for this helminth [13].

Based on these data, we set out in the present study to examine the association between *A. lumbricoides* infection and the severity of the clinical

manifestations of AD. A laboratory evaluation of the frequency of CCR4+Th2 cells in the peripheral blood of the infected CAD children was performed, together with the skin prick test. Our results show that *A. lumbricoides*-infected chronic AD patients have a low frequency of CCR4+Th2 cells, indicating that these patients can be protected against severe skin symptoms.

## **Materials and Methods**

### *Study subjects*

Pedregal is a low-income suburb in the city of Campina Grande, state of Paraíba, Brazil. In a study with 1,195 children aged 2-10 years an AD prevalence of 24.6% (294/1,195) was observed [13]. All the parents that gave their written consent to their children's participation were questioned about the presence of AD and its symptoms through the questionnaire of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) [14]. AD patients displaying severe clinical symptoms (flexural lesions and nightly itching) were observed in 59.1% (174/294) of this population and mild AD symptoms alone (lichenification) in 40.5% (120/294) [13]. Samples of feces from each child were collected and examined by means of the Ritchie and Kato-Katz methods [13]. All the children with positive results for geohelminth infection were duly treated with anti-parasite drugs. The collections of clinical data and the samples for the feces examinations were carried out over a period of 18 months. At the end of that time, the AD children were recalled for a second parasitological examination. A low load of eggs in *A. lumbricoides*-positive children (<1,500 eggs per gram of feces) was observed. Severe AD symptoms were prevalent in 77% (134/174) of the helminth-free CAD patients, while 23% (40/174) were reinfected by *A. lumbricoides*. Mild symptoms, were observed in 63.3% (76/120) and 36.6% (44/120) of the non-infected and reinfected CAD patients, respectively [13].

In the present investigation, a subsample from these chronic AD children underwent a skin prick test (n=84) and donated blood for analysis of the Th2(CD4+CCR4+) or Th1(CD4+CXCR3+) cell frequency (n=47); this was followed by comparative analyses of these parameters in non-infected or infected chronic AD children. The present study was approved by the Ethics Committee on Humans Being of the Hospital Universitário Alcides Carneiro-UFCG/PB.

#### *Skin Prick Test (SPT)*

Thirteen glycerinated allergen extracts and two control agents were used for skin testing. Aeroallergens tested were *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Blomia tropicalis*, *Periplaneta americana*, cat and dog epithelium allergen extracts (International Pharmaceutical Immunology do Brasil LTDA [IPI-ASAC]). The food allergens were peanut, cocoa, corn, milk, egg, soybean, wheat and crab. Histamine (1:1000) and glycerinated saline were used as positive and negative controls, respectively. Skin reactions were read 20 min after application and were considered to be positive if the mean diameter of the wheals was 3 mm.

#### *Flow cytometric analysis*

A subsample of 47 patients who provided a blood sample was separated into four groups: *A. lumbricoides*-infected children (ASC, n=9); *A. lumbricoides*-infected and AD children (ASC+AD, n=12); AD children (AD, n=18); and a control group composed of non-infected children without the clinical manifestations of AD (NI+NAD, n=8). Double labeling was performed in peripheral blood mononuclear cells (PBMC) from each child ( $1 \times 10^6$  cells), obtained by centrifugation in Ficoll-Hypaque reagent (Sigma-Aldrich Co), after incubation with fluorochrome-conjugated antibodies (e-Bioscience, San Diego, Ca, USA): PE-Cy5 anti-human CD4 plus PE anti-human CCR4 or PE anti-human CXCR3, for 30 min at room temperature. After washing, the

PBMC were acquired and analyzed in a GUAVA-PCA (G&E) flow cytometer. Limits for the quadrant markers were always set based on negative populations.

### *Statistical analysis*

The Mann-Whitney test was used for quantitative analysis (median of the frequency of cells). The frequencies of positive SPT results were expressed as percentages. For analyzing the percentage of patients with high levels of CCR4+CD4+ cells in the experimental groups, the mean frequency of the all the patients was calculated (cut-off = 21%). Patients were regarded as having a *high* level of these cells in the peripheral blood when the frequency was > 21% and a *low* level when it was < 21%. Fisher's exact test was used to compare proportions. Differences were considered statistically significant at  $p < 0.05$ . Statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Science program (SPSS), version 9.0 for Windows.

## **Results**

The dynamic of the Th1 and Th2 influx for skin has been used to establish AD severity. For *A. lumbricoides*-infected or non-infected children with chronic AD, CCR4 and CXCR3 expression, respectively, were used as markers for Th(CD4+)2 and Th(CD4+)1 cells. The results (Figure 1a) show a higher frequency of CCR4+CD4+ cells in non-infected CAD patients, when compared to the infected ASC+CAD group. There was a higher frequency, albeit not significantly so, of the CCR4+CD4+ cells in children infected only by *A. lumbricoides* (ASC), as compared with the control group (NI+NAD). With regard to CXCR3+CD4+ cells, there were no significant differences between the groups (Figure 1b).

The levels of the CCR4+CD4+ cell population in the patients were determined based on the cut-off, which was established by the mean frequency of the all the patients. Among the patients in the ASC+CAD group, 58.3% (7/12) had high levels of

CCR4+CD4+ cells, while the remaining 41.7% (5/12) had low levels (Fig. 2). On the other hand, most of the helminth-free CAD patients (94.5%; 17/18) had high levels of this cell population in their peripheral blood.

Table I shows the positive SPT results in the children with chronic AD included in this study, whether or not infected by *A. lumbricoides*. There were no significant differences in the frequency of positive results for the allergen extract tests between the groups. However, it is possible to observe a low frequency of positive tests for food allergens in comparison to the positive tests for the aeroallergens *D. pteronyssinus* and *B. tropicalis* in both groups.

Table I. Positive skin prick test response for food allergen and aeroallergen in chronic AD patients infected or not infected by *A. lumbricoides*

	Infected CAD (n=19)	Non-infected CAD (n=65)
Food allergens	(%positive SPT)	(%positive SPT)
Peanut	5	11
Cocoa	5	5
Corn	5	2
Milk	0	2
Soybean	5	0
Egg	0	2
Wheat	0	2
Crab	5	3
Aeroallergens	(%positive SPT)	(%positive SPT)
<i>P. americana</i>	10	9
Cat epithelium	5	3
Dog epithelium	5	3
<i>D. pteronyssinus</i>	53	37
<i>B. tropicalis</i>	37	26

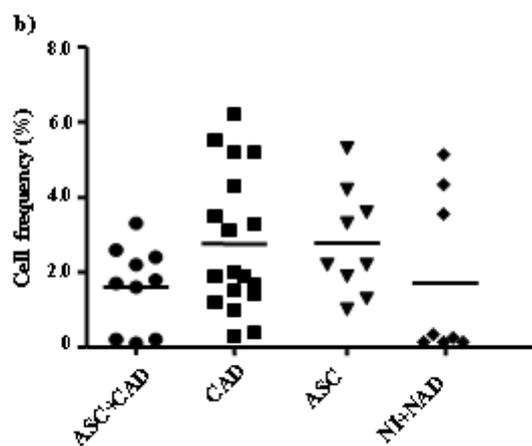
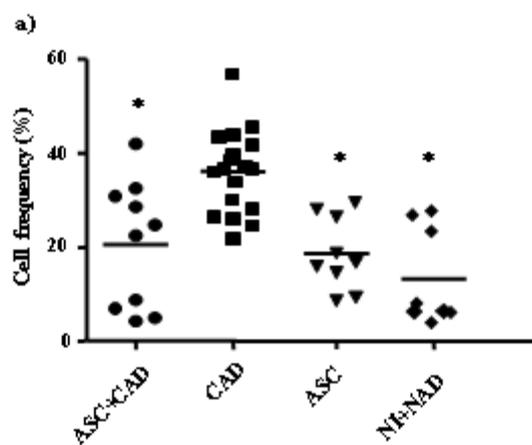
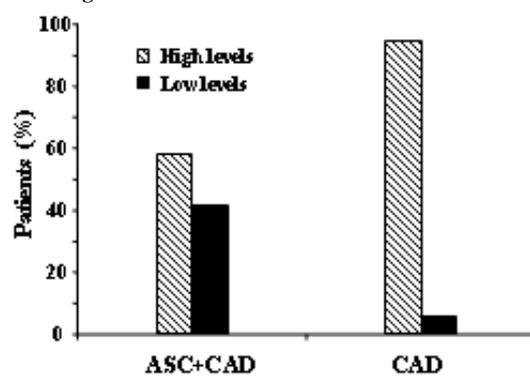


Fig. 2



## Legends

**Figure 1.** CCR4+CD4+(a) and CXCR3+CD4+(b) cells in the peripheral blood from *A. lumbricoides*-infected and chronic AD (ASC+CAD); helminth-free CAD (CAD); only *A. lumbricoides*-infected (ASC) or non-infected or non-AD patients (NI+NAD).  $1 \times 10^6$  cells were stained with anti-CCR4-PE or anti-CXCR3-PE and anti-CD4-PE-Cy5 monoclonal antibodies and analyzed by flow cytometry. The results expressed are correspondent to percentage of double-positive cells.  $*p < 0.01$  compared to CAD group.

**Figure 2.** Percentage of patients of the group *A. lumbricoides*-infected and chronic AD (ASC+CAD) or helminth-free CAD (CAD) expressed high or low levels of CCR4+CD4+ cells in the peripheral blood. Fisher's exact test  $p < 0.02$ .

## Discussion

It has been reported a high incidence of allergic diseases in industrialized countries in contrast to developing ones, where parasitic nematode infections are highly prevalent and allergy remains uncommon [15-17]. In relation to *A. lumbricoides* infection, studies have provided conflicting results because of differences in population status (age, urban or rural origin and socioeconomic level) and worm infections (parasite load and previous contact or active infection) [17]. Despite the low incidence of allergy in areas endemic for *A. lumbricoides* and the high prevalence of negative SPT results, the relationship between Ascariasis and the improvement in allergic symptoms is still not clear [10, 18]. Most investigations have been supported by analyses after anti-helminthic treatment, whether followed by reinfection or not [7, 9].

Epidemiological studies on the association between worm infestation and eczema are scarce [10-13]. We have demonstrated for the first time the influence of infestation by worms on the severity of AD symptoms. Our results showed that current *A. lumbricoides* infections in AD children from an urban area decreased the risk of their displaying severe AD symptoms [13]. Mild and severe AD symptoms have been closely related to the dynamic of the CXCR3+/Th1 and CCR4+/Th2 cell influx, respectively, towards the skin [2]. In this study, we showed that in infected patients there was a low frequency of CCR4+ lymphocytes, a membrane marker involved in the Th2 cell chemotactic influx.

This study was performed in an area endemic for *A. lumbricoides* [13], where the children were submitted to an anti-helminthic therapeutic procedure. Chronic AD patients, ~1 year after the treatment, were recalled for a second parasitological examination and evaluation by the skin prick test and determination of Th2(CCR4+)

or Th1(CXCR3+) cell frequency. This experimental design provided a true picture of the helminth-free AD patients for a cross-sectional study and is an indication of the importance of nonactive or active infestation in severe AD. However, the mass treatment, as well as the total of drop-outs during the course of the study, limited the number of re-infected CAD patients for constituting this group. Hence, the few patients harboring a concurrent *Trichuris trichiura* infection were not excluded. The frequency of *T. trichiura* infection was similar in the ASC and ASC+CAD infected groups, in addition to which tricuriasis has not been reported as a major factor in allergic symptoms [19]. In agreement with this, there were no conspicuous differences in our results for *T. trichiura* co-infected patients and those infected with *A. lumbricoides* alone.

In spite of their different etiology, Ascariasis and AD are diseases in which the effector mechanisms are elicited through the Th2-type immune response (high levels of IgE, IL-4, IL-5 and eosinophilia) [20, 21]. Indeed, children without chronic AD or helminths had a low frequency of CCR4+CD4+ cells in their blood circulation. We are aware that all the patients who had had prior treatment with albendazole may have had increased Th2 responses to *A. lumbricoides* [22]. However, this has, in fact, been demonstrated for long-term treatment. In our study, a short-term treatment was used (two or more doses of anti-helminthic drugs), which had no effect on cytokine production in response to ascariasis or allergens [22]. In addition, the children in all the groups, including the negative control group, were given an anti-helminth drug (NASC+NAD), ruling out the treatment as a cause of bias in the results.

For its part, in the helminth-free AD children the CCR4+CD4+ cell profile was much more evident. This finding suggests that without current infection a higher Th2

clone expansion or an enhanced mechanism of activated cell attraction occurs in the peripheral blood. In helminth infection, the down-regulatory action of the cytokines IL-10 and TGF- $\beta$  on the allergic inflammatory cascade is well-known [23]. It has been demonstrated that in the presence of IL-10 the production of CCR4-ligand chemokines, such as stimulated T cell chemoattractant protein-1 (STCP-1), is diminished [24]. On the other hand, recent investigations have demonstrated the generation of the regulatory T (Treg) cells during *A. lumbricoides* infection and associated it with the down-regulation of allergen-specific Th2 in the host, irrespective of the action of the IL-10 [25, 25]. Whether Treg cells and/or suppressive cytokines are involved in the lower frequency of Th2 cells in peripheral blood in infected CAD patients requires further experimental analysis.

Given the high prevalence of atopic dermatitis in the children from study area and the genetic predisposition to Th2 response in allergic diseases, we established a threshold in the levels of Th2 cells. In this way, the patients of this study were separated into high and low level of CCR4+/CD4+ cells. Thus, the high levels of these cells observed in the circulation of non-infected AD children and no alteration in the levels of CXCR3+CD4+ cells (data not shown) might account for these children's greater tendency to display severe symptoms.

Chronic AD patients were less responsive to food allergens in the skin test, irrespective of helminth infection. It may be that factors such as a low parasite load and the urban location of the population influenced these results [17]. The absence of a positive SPT to food allergens did not rule out a diagnosis of AD, since the patients were identified according to the criteria defined by ISAAC questionnaire [14] and in developing countries it is common to find a negative SPT result conflicting with a positive clinical diagnosis [28].

A high percentage of positive skin tests to the aeroallergens *D. pteronyssinus* and *B. tropicalis* was observed in both groups. The presence of AD in response to aeroallergens has been demonstrated [29]. On the other hand, these results may reflect the widespread sensibility to both aeroallergens in these patients. In fact, approximately 30% of the non-infected or reinfected CAD patients displayed asthma/rhinitis allergic symptoms (data not shown). It is important to mention that there is a high degree of similarity between *Ascaris* tropomyosin and tropomyosins from mites, cockroaches, and shrimps [30]. Similar levels of anti-*Ascaris* IgE were detected in the infected and non-infected AD patients (data not shown), and the IgE antibodies may have reacted to aeroallergen extracts in the skin test.

In conclusion, our findings showed that *A. lumbricoides*-infected chronic AD patients had a low propensity for acuteness of skin symptoms, in accordance with the low frequency of CCR4+Th2 cells in the peripheral blood. Future studies need to concentrate on determining the immunological basis for this ameliorative effect of *A. lumbricoides* in atopic dermatitis.

### **Acknowledgements**

This work was supported by Fundação de Amparo à Ciência e Tecnologia do Estado de Pernambuco (FACEPE).

### **References**

- [1] Leung DY, Boguniewicz M, Howell MD, Nomura I, Hamid QA. New insights into atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2004;113:651-7.
- [2] Hamid Q, Boguniewicz M, Leung DY. Differential in situ cytokine gene expression in acute versus chronic atopic dermatitis. *J Clin Invest* 1994; 94: 870-6.
- [3] Baggiolini M. Chemokines and leukocyte traffic. *Nature* 1998;392:565-8.

- [4] Wakugawa M, Nakamura K, Kakinuma T, Onai N, Matsushima K, Tamaki K. CC chemokine receptor 4 expression on peripheral blood CD4+ T cells reflects disease activity of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol* 2001;117:188-96.
- [5] Thepen T, Langeveld-Wildschut EG, Bihari IC, Van Wichen DF, Van Reijssen FC, Mudde GC, Bruijnzeel-Koomen CA. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing a switch from an initial TH2 response to a TH1 response in situ: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996;97:828-37.
- [6] Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C, Espinel I, Guevara A, Kennedy MW, Urban JF, Griffin GE, Nutman TB. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with a polarized cytokine response. *J Infect Dis* 2000;182:1207-13.
- [7] Lynch NR, Hagel I, Perez M, Di Prisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of anthelmintic treatment on the allergic reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol* 1993;92:404-11.
- [8] Lynch NR, Hagel IA, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, Sandia JA, Ferreira LJ, Botto C, Perez M, Le Souef PN. Relationship between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J Allergy Clin Immunol* 1998;101:217-21.
- [9] Cooper PJ, Chico ME, Rodrigues LC, Ordonez M, Strachan D, Griffin GE, Nutman TB. Reduced risk of atopy among school-age children infected with geohelminth parasites in a rural area of the tropics. *J Allergy Clin Immunol* 2003;111:995-1000.
- [10] Cooper PJ, Chico ME, Bland M, Griffin GE, Nutman TB. Allergic symptoms, atopy, and geohelminth infections in a rural area of Ecuador. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:313-7.

- [11] Schafer T, Meyer T, Ring J, Wichmann HE, Heinrich J. Worm infestation and the negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy* 2005;60:1014-20.
- [12] Wordemann M, Diaz RJ, Heredia LM, Collado MA, Ruiz EA, Prado RC, Millan IA, Escobedo A, Rojas Rivero L, Gryseels B, Gorbea MB, Polman, K. Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban children. *Trop Med Int Health* 2008;13:180-6.
- [13] Silva MT, Souza VM, Bragagnoli G, Pereira TG, Malagueño E. Atopic dermatitis and ascariasis in children aged 2 to 10 years. *J Pediatr* 2010;86:53-8.
- [14] Yamada E, Vanna AT, Naspitz CK, Sole D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12:34-41.
- [15] Cooper PJ. Can intestinal helminth infections (geohelminths) affect the development and expression of asthma and allergic disease? *Clin Exp Immunol* 2002;128:398-404.
- [16] Yazdanbakhsh M, Wahyuni S. The role of helminth infections in protection from atopic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:386-91.
- [17] Carvalho EM, Bastos LS, Araujo MI. Worms and allergy. *Parasite Immunol* 2006;28:525-34.
- [18] Lynch NR, Palenque M, Hagel I, Di prisco MC. Clinical improvement of asthma after anthelmintic treatment in a tropical situation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;156:50-4.

- [19] Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nida H, Yimam M, Hall A, Venn AJ, Britton JR, Hubbard R, Lewis SA. Wheezing, allergy, and parasite infection in children in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:1369-73.
- [20] Maizels RM, Bundy DA, Selkirk ME, Smith DF, Anderson RM. Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human populations. *Nature* 1993;365:797-805.
- [21] Holt PG, Macaubas C, Stumbles PA, Sly PD. The role of allergy in the development of asthma. *Nature* 1999;402:B12-7.
- [22] Cooper PJ, Moncayo AL, Guadalupe I, Benitez S, Vaca M, Chico M, Griffin GE. Repeated treatments with albendazole enhance Th2 responses to *Ascaris Lumbricoides*, but not to aeroallergens, in children from rural communities in the Tropics. *J Infect Dis* 2008;198:1237-42.
- [23] Yazdanbakhsh M, Kreamsner PG, Van Ree R. Allergy, parasites, and the hygiene hypothesis. *Science* 2002;296:490-4.
- [24] Andrew DP, Chang MS, McNinch J, Wathen ST, Rihaneck M, Tseng J, Spellberg JP, Elias CG. STCP-1 (MDC) CC chemokine acts specifically on chronically activated Th2 lymphocytes and is produced by monocytes on stimulation with Th2 cytokines IL-4 and IL-13. *J Immunol* 1998;161:5027-38.
- [25] Cooper PJ, Mitre E, Moncayo AL, Chico ME, Vaca MG, Nutman TB. *Ascaris lumbricoides*-induced interleukin-10 is not associated with atopy in schoolchildren in a rural area of the tropics. *J Infect Dis* 2008;197:1333-40.
- [26] Matera G, Giacotti A, Scalise S, Pulicari MC, Maselli R, Piizzi C, Pelaia G, Tancre V, Muto V, Doldo P, Cosco V, Cosimo P, Capicotto R, Quirino A, Scalzo R, Liberto MC, Parlato G, Foca A. *Ascaris lumbricoides*-induced suppression of

total and specific IgE responses in atopic subjects is interleukin 10-independent and associated with an increase of CD25(+) cells. *Diagn Microbiol Infect Dis* 2008;62:280-6.

[28] Williams JR, Burr ML, Williams HC. Factors influencing atopic dermatitis-a questionnaire survey of schoolchildren's perceptions. *Br J Dermatol* 2004;150:1154-61.

[29] Jones SM. Triggers of atopic dermatitis. *Immunol Allergy Clin N Am* 2002;22:55–72.

[30] Arruda LK, Santos AB. Immunologic responses to common antigens in helminthic infections and allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2005;5:399-402.

## 6. CONCLUSÕES

---

---

## 6. CONCLUSÕES

A partir dos dados obtidos de crianças estudadas na faixa etária de 2 a 10 anos, no bairro do Pedregal, pode se concluir que nesta população:

- A prevalência de infecção pelo *Ascaris lumbricoides* foi de 26,1%.
- A prevalência de Dermatite Atópica foi de 24,7%.
- A associação de Dermatite Atópica (leve) e ascaridíase foi de 36,7%.
- A associação entre Dermatite Atópica (grave) e ascaridíase foi 22,7%.
- A prevalência de DA nos irmãos das crianças estudadas foram respectivamente, 10,0% de DA (leve) e 69,0% DA (grave).
- A presença de DA (grave) nas crianças foi mais frequente quando a mãe tem rinite.
- Crianças com DA (leve) e DA (grave) estando expostas ao *A. lumbricoides* ocorre diminuição da forma grave.
- A frequência de CCR4+TH2 foi significativamente mais alta nas crianças sem infecção comparando com as infectadas.
- Não foi observada correlação entre positividade dos testes cutâneos e sintomas de DA nas crianças infectadas.
- Não foi observada diferença significativa na frequência de CXCR3+TH1 nos dois grupos (infectados e não infectados).

## **7. RECOMENDAÇÕES/PERSPECTIVAS**

---

---

## 7. RECOMENDAÇÕES/PERSPECTIVAS

Este trabalho propiciou uma integração maior entre a comunidade do Pedregal e a Unidade Acadêmica de Medicina da Universidade Federal de Campina Grande – Paraíba.

Como objetivo de dar continuidade a este estudo, estão previstas as seguintes ações:

1. Desenvolver projetos na área de educação higiênico-sanitárias com os alunos da Escola Manoel da Costa Cirne, localizada no bairro do Pedregal, visando uma maior conscientização na tentativa de diminuir a prevalência de parasitoses mais frequentes.
2. Continuar o contato com a população do Pedregal com a perspectiva de manter uma coorte com as crianças avaliadas neste estudo.
3. Avaliar a associação de asma e ascaridíase em crianças.
4. Avaliar a associação de rinite alérgica e ascaridíase em crianças.
5. Avaliar a associação de urticária e ascaridíase em crianças.
6. Avaliar a associação entre carga parasitária (*A. lumbricóides*) e dermatite atópica nas crianças.
7. Avaliar a associação das demais parasitoses com DA, asma, rinite alérgica e urticária.
8. Avaliar a associação de eosinofilia em crianças com DA, asma, rinite alérgica e urticária.
9. Avaliar a evolução da DA nestas crianças na medida que vão crescendo no mesmo meio ambiente.
10. Avaliar a possível associação de dermatite atópica nas crianças com a concomitância de quadros respiratórios.

## 8. REFERÊNCIAS

---

---

## 8. REFERÊNCIAS

- Adinoff AD, Clark RAF. Management of skin disease. In: *Bierman CW, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW. Allergy, asthma and Immunology from Infancy to Adulthood*. 3 ed. Philadelphia: B. W> Saunders Co. 1996; 613-632.
- Akdis C, Akdis M, Simon H et al. Regulation of allergic inflammation by skin-homing T cells in allergic eczema. *Int Arch Allergy Immunol*. 1999; 118-140.
- Allen JE & Maizels R. Immunology of human helminth infection. *Int Arch Allergy Immunol*. 1996; 109: 3-10.
- Araújo MI, Lopes AA, Medeiros M, Cruz AA, Souza-Ata L, Solé D, Carvalho EM. Inverse Association between Skin Response to Aeroallergens and *Schistosoma mansoni* infection. *J Allergy Clin Immunol*. 2000; 131: 145-148.
- Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, et al. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995; 8: 483-91.
- Bancroft AJ, Grecnis RK. Th1 and Th2 cells and immunity to intestinal helminths. *Chem Immunol*. 1998; 71: 192-208.
- Bazara M, Orgel HA, Hamburger RN. The Influence of serum IgE levels of selected recipients, including patients with allergy, helminthiasis and tuberculosis, on the apparent P-K titre of a reaginic serum. *Clin Expl Immunol*. 1973; 14:117-125.
- Bundy DA. Immunoepidemiology of intestinal helminthic infections. The global burden of intestinal nematode disease. *Trans R Trop Med Hyg* 1994; 88:259-61.
- Caballero Soto ML. Inmunología de la Infección por helmintos. *Rev Esp Alergol Inmunol Clín*, Madrid. 1998; 13:297-313.
- Camelo-Nunes IC; Wandalsen GF, Melo CK; Naspitz CK; Solé D. Prevalência de eczema atópico e sintomas relacionados entre estudantes. *J Pediatr*. 2004; 80: 60-4.
- Castro APM, Solé D, Rosário-Filho, Jacob CMA, Rizzo MCFV, Fernandes MFM, Vale SOR. Guia prático para o manejo de Dermatite Atópica – opinião conjunta de especialistas em Alergologia da Associação brasileira de Alergia e Imunopatologia e da Sociedade de Pediatria. *Rev. bras. alerg. imunopatol*. 2006; 29(6) 268-282.

Chan MS. The global burden of intestinal nematode infections: fifty years on. *Parasitol Today*. 1997; 13: 438-43.

Cooper PJ, Chico ME, Sandoval C & Nutman TB. Atopic phenotype is an important determinant of immunoglobulin E-mediated inflammation and expression of T helper cell type 2 cytokines to *Ascaris* antigens in children exposed to ascariasis. *J Infect Dis*. 2004; 190:1338-1346.

Cooper, P. J.; Chico, M.; Sandoval, C.; Espinel, I.; Guevara, A.; Levine, M. M.; Griffin, G. E.; Nutman, T. B. Human infection with *Ascaris lumbricoides* is associated with suppression of the interleukin-2 response to recombinant cholera toxin B subunit following vaccination with the live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *Infect Immun*, 2001; 69, 1574-1580.

Consenso Latino Americano de Dermatite Aópica, 2004.

Costa ELLG. Incidência de parasitose- Uma avaliação na creche Tanny Valéria de Araújo. Vila dos Teimosos- Campina Grande – Paraíba. Monografia apresentada para o grau de Especialista em Enfermagem Pediatria e Puericultura. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 1995, 25p.

Dagoye D, Bekele Z, Woldemichael K, Nilda H, Yiman M, Hall A et al., Wheezing, allergy and parasite infection in urban and rural Ethiopia. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003; 167(10), 1369-1373.

Denburg JA. Rede de citocinas: in Holgate ST, Church MK. 1ed. Alergia. Manole: São Paulo. 1996; .3.1 - 4.14.

Diepgen TL. Atopic dermatitis: The role of environmental and social factors, The European experience. *J. Am Acad Dermatol*. 2001; 41(1 Suppl).

Farias SR. Parasitose intestinal: Um estudo sobre a incidência de ascaridíase em crianças de 0 a 5 anos. Trabalho monográfico para grau de Especialista em Enfermagem e Puericultura. Universidade Estadual da Paraíba, Campina Grande, 1997, 30p.

Flohr C, Tuyen LN, Lewis S, Quinnell R, Minh TT, Liem HT et al. Poor sanitation and helminth infection protect against skin sensitization in Vietnamese children: A cross-sectional study. *J Allergy Clin Immunol*, 2006; 118(6) 1305-1311.

- Haileamlak A, Lewis AS, Britton J. Validation of International Study of Asthma and Allergies in Children (ISAAC) and U.K. criteria for eczema in Ethiopian children. *Brit J Dermat.* 2005; 152: 735-41.
- Hanifin JM, Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stock).* 1980; 92: 44-7.
- Heyes KS, Bancroft AJ e Grecis RK. Immune-mediated regulation of chronic intestinal nematode infection. *Immunological Reviews.* 2004. 201: 75-88.
- Holgate ST. The epidemic of allergy and asthma. *Nature.* 1999; 402:B2-B4.
- Huggins D, Medeiros Lb, Souza VBM, Aguiar TCT. Parasitoses intestinais no período infantil. *Pediatria Moderna.* 2000; 36: 641-672.
- Hussain R, Poindexter RW, Ottessen EA. Control of allergic reactivity in human filariasis: predominant localization of blocking antibody to IgG4 subclass. *J Immunol* 1992; 148:2731-7.
- Jackson JA, Turner JD, Rentoul L et al. T helper Type 2 responsiveness predicts future susceptibility to gastrointestinal nematodes in humans. *J Inf Dis* 2004; 190:1804-1811.
- Jarret E, Bazin H. Elevation of total serum IgE in rats following parasite infection. *Nature.*1974; 251:613-614.
- Jarret, E & Miller H, Production and activities of IgE in helminth infection. *Progress in Allergy.*1982; 31,178-233.
- King E-M, Kim H.T., Dang NT et al. Immuno-epidemiology of *Ascaris lumbricoides* infection in a high transmission community: antibody responses and their impact on current and future infection intensity. *Parasite Immunol.* 2005; 89: 96-97.
- Leung D. Role of IgE in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol.* 1993; 5:956-962.
- Lima AO, Soares JB, Greco JB, Galiza J, Cançado JR, *Métodos de laboratório aplicados à Clínica.* 5 ed., Guanabara Koogan: Rio de Janeiro,1977, 669p.
- Limaye AP, Abrams JS, Silver JE, Ottessen EA, Nutman TB.Regulation of parasite-induced eosinophilia: selective increased interleukins 5 production in helminthic patients. *J Exp Med.* 1990; 172:399-402.

Lynch NR, DiPrisco-Fuenmayor MC. High allergy reactivity in a tropical environment. *Clinical Allergy*.1984; 4:233-240.

Lynch NR, Hagel I, Di Prisco MC, Reinall, Garcia M, Perez M. Serum IgE levels, helminthic infection and socioeconomic change. *Parasitology Today*. 1992; 8:166-167.

Lynch NR, Hagel I, Palenque ME, Di Prisco MC, Escudero JE, Corao LA, et al. Relation between helminthic infection and IgE response in atopic and nonatopic children in a tropical environment. *J. Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 217-21.

Lynch NR, Hagel I, Perz M, DiPrisco MC, Lopez R, Alvarez N. Effect of antihelminthic treatment on the allergy reactivity of children in a tropical slum. *J Allergy Clin Immunol*;1993; 92:404-411.

Lynch NR, Medouze L, Diprisco-Fuenmayor MC, Verde O, Lopez RI, Malavé C. Incidence of atopic disease in a tropical environment: Partial incidence from intestinal helminthiasis. *J Allergy Clin Immunol*.1984; 73: 229-233.

Lynch RN, Lopez RI, DiPrisco-Fuenmayor MC, Hagel I, Medouze G, Ortega C, Prato G. Allergic reactivity and socio-economic level in a tropical environment. *Clin. Allergy*.1987; 17: 199-207.

Maizels RM, Bundy DA, Selkirk ME, Smith DF, Andersom RM. Immunological modulation and evasion by helminth parasites in human populations. *Nature*. 1993; 365: 797-805.

Maizels RM, Sartono E, Kurniawam A, Partono F, Selkirk ME, Yazdanbakhsh M.

T cell activation and the balance of antibody isotypes in human lymphatic filariasis. *Parasitol Today*. 1995; 11: 50-6.

Medeiros Jr M, Figueiredo JP, Almeida MC, Atta AM, Taketomi EA, Rego MAV, de Jesus AR, Cruz AA, Araújo MI, Carvalho EM. *Schistosoma mansoni* infection is associated with reduced course of asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:947-951.

Moqbel R, Pritchard DI. Parasite and allergy: Evidence for a "cause and effect" relationship. *Clin Exp Allergy*.20:611-618, 1990.

Moraes RG, Leite IC, Goulart EG, Brasil R. Parasitologia & Micologia Humana. 4ed. Rio de Janeiro, Cultura Médica, 2000, 355-365p.

Moser M, Loetscher P. Lymphocyte traffic control by chemokines. *Nature Immunol* 2001; 2:123-128.

Muraille E & Leo O. Revisiting the Th1/Th2 paradigm. *Scand J Immunol*. 1998; 47, 1-9.

Nakatani T, Kaburagi Y, Shimada Y, Inaoki M, Takehara K, Mukaida N, Sato S . CCR4 memory CD4+ lymphocytes are increased in peripheral blood and lesional skin from patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol*. 2001; 107:358 –8.

Nascimento Silva MT, Andrade J, Tavares-Neto J. Asma e ascaridíase em crianças de 2 a 10 anos em um bairro de periferia. *J Pediatr (Rio J)* 2003; 79(3): 227-32.

Nascimento Silva MT, Pontes A, Aragão P, Andrade J, Tavares-Neto J. Prevalência de Parasitos Intestinais em crianças com baixos indicadores sócio-econômicos de Campina Grande (Paraíba). *Rev Baiana Saúde Pública*. 2005, 1:121-125.

Novak N, Bieber T, The role of dendritic cell subtypes in the pathophysiology of atopic dermatitis. *J Am. Acad. Dermatol*. 2005; 53: S171-76.

Palmer DR, Hall A. Haque R & Anwar KS. Antibody isotype responses to antigens of *Ascaris lumbricoides* in case-control study of persistently heavy infected Bangladeshi children. *Parasitol*. 1995; 111: 385-393.

Pereira G, Assis MJ, Saksena KN. Enteroparasitoses em crianças de 0-6 anos de idade em uma favela de Campina Grande-PB. 47<sup>o</sup> Anual da S.B.P.C. São Luis, 1995.

Pereira G, Corrêa FJV, Porto SMB, Ribeiro FRF, Ferreira MA. A incidência de enteroparasitoses numa das favelas da periferia de Campina Grande-PB. 47<sup>o</sup> Reunião Anual da S.B.P.C. São Luis. 1995.

Pereira TGR, Assis AL, Figueiredo GS, Prazeres Neto A. Enteroparasitoses em gestantes no ISEA, em Campina Grande-PB. Universidade Federal da Paraíba, Campina Grande, 9p., 1996 (Datilografado).

Pereira TGR, Diniz AKA, Cavalcanti ERN, Fagundes HP, Oliveira SV, Freitas YKC. Enteroparasitoses versus hábitos de Higiene: Pesquisa no município de Lagoa Seca-PB. Universidade Federal da Paraíba, Campina Grande, 10p., 1996. (Datilografado).

Pessoa SB, Martins AV. Noções sobre as principais técnicas usadas em parasitologia. In: Pessoa Parasitologia Médica, 11<sup>a</sup> ed. Guanabara Koogan, 1982 p.834-837.

Pinilla AE, López MC, Ricaurte O, Castillo B, Murcia MI, Nicholl RS, Duque S, Oroz LC. Liver abcess causes by *Ascaris lumbricoides*: case report. *J São Paulo Inst Trop Med.* 2001; 43:343-346.

Prado MS, Barreto M, Strina A, Faria JAS, Nobre AA, Jesus SR. Prevalência e intensidade da infecção por parasitas intestinais em crianças na idade escolar na cidade de Salvador (Bahia, Brasil). *Rev Bras de Med Trop.* 2000 57:226-236.

Ramalho DS. A pobreza, um problema da sociedade moderna. *Caderno de Ciências Sociais Sociais.* Universidade Federal da Paraíba. 1995; 3:20-24.

Ramalho DS. Degradação ambiental urbana e pobreza: a percepção dos riscos. *Revista de Ciências Sociais e Economicas.* Universidade Federal da Paraíba. 1999; 19: 16-30.

Raposo RG, Rodrigues KL, Martins MM, Martins-Filha TR. Programa de Saúde da Família. Novo modelo de atenção à saúde pública. Trabalho de conclusão do curso de Serviço Social. Universidade Estadual da Paraíba. Campina Grande, 1999.

Roitt I, Brostoff J, Male D. *Imunologia* 5 ed., Manole: São Paulo, 1999; 423p.

Romagnani S. Regulation and desregulation of human IgE synthesis. *Immunol Today.* 1990; 11: 316-321.

Rosário Filho, NA. Níveis séricos da Imunoglobulina E em enteroparasitoses. Efeito do tratamento específico, correlação com as contagens de eosinófilos e testes cutaneos para alérgia. Dissertação de Mestrado. Universidade Federal do Paraná, Curitiba, 1980; 146p.

Rousset F, Robert, Andary M et al. Shifts in interleukin-4 and interferon-gamma production by T cells of patients with elevated serum IgE levels and the modulatory effects of these lymphokines on spontaneous IgE syntesis. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 87: 58-69.

Sabin EA, Araujo MI, Carvalho EM, Pearce EJ. Impairment of tetanus toxoid-specific Th1-like immune responses in humans infected with *Schistosoma mansoni*. *J Infect Dis.* 1996; 173, 269-272.

Sallusto, F., Mackay, C. R., and Lanzavecchia, A. Selective expression of the eotaxin receptor CCR3 by human T helper 2 cells. *Science*. 277:2005-7. 1997.

Shäffer T, Meyer T, Ring J, Wichmann H-E, Heinrich J. Worm infestation and negative association with eczema (atopic/nonatopic) and allergic sensitization. *Allergy*. 2005; 60 (8) 1014-1020.

Shaheeh SO, Aaby P, Hall AJ, Bakker DJP, Heyes CB, Shiell AW, Goubiaby A. Measles and atopy in Guinea-Bissau. *The Lancet*. 1996; 347:1792-1796.

Silva AVM. *Ascaris lumbricoides*. In: Neves DP, Genaro O, Linardi PM. *Parasitologia Humana*. 10 ed., Atheneu: São Paulo, 2000; 228-233p.

Silva MTN. Asma e ascaridíase no bairro do Pedregal da cidade de Campina Grande – Paraíba. Dissertação (Mestrado em Medicina) Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia/Universidade Federal da Paraíba. 2002, 106p.

Solé D, Vanna AT, Rizzo MCV, Naspitz CK. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISSAC) written questionnaire: Validation of asthma component among Brazilian children. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 1998; 8:376-382.

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

Taylor A, Verhagen J, Akdis CA, Akdis M. T regulatory cells in allergy and health: a question of allergen specificity and balance. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 135(1), 73-82.

Thepene T, Lengveld-Wildschut E, Bihari E et al. Biphasic response against aeroallergen in atopic dermatitis showing switch from initial Th2 response to a Th1 response *in situ*: an immunocytochemical study. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 828-37.

Turner JD, Faulkner H, Kamgno J et al. Th2 cytokines are associated with reduced worm burdens in human intestinal helminth infection. *J Inf Dis* 2002; 188: 1768-1775.

Uguccioni, M., Mackay, C. R., Ochensberger, B., Loetscher, P., Rhis, S., LaRosa, G. J., Rao, P., Ponath, P. D., Baggiolini, M., and Dahinden, C. A. High expression of the

chemokine receptor CCR3 in human blood basophils. Role in activation by eotaxin, MCP-4, and other chemokines. *J Clin Invest* 1997; 100:1137-43.

Van Reijesen, FC, Bruijnzeel-Koomen CA, Kaltholff FS. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clone Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 184-93

Vestergaard, C., Bang, K., Gesser, B., Yoneyama, H., Matsushima, K., and Larsen, C. G. A Th2 chemokine, TARC, produced by keratinocytes may recruit CLA+CCR4+ lymphocytes into lesional atopic dermatitis skin. *J Invest Dermatol.* 2000; 115:640-6.

Wakugawa, M, Nakamura, K, Kakinuma T, Onai N, Matsushima and Tamaki K. CC chemokine receptor 4 expression on peripheral blood CD4+ T cells reflects disease activity of atopic dermatitis. *J Invest Dermatol.* 2001; 117: 188-96.

Watanabe N, Kobayashj A. sensitivity of passive cutaneous anaphylaxis in rats. *Inter Arch Allergy Immunol.* 1988; 86: 436-39.

Weiland SK, Husing A, Stranch DP, Rjehak P, Pearce N. ISAAC Phase One Study Group. Climate and the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinitis and atopic eczema in children. *Occup Environ Med.* 2004; 61:609-615.

Williams H, Robertson C, Stewart A, Art-Khaled N, AnabwaniG, Anderson R et al. Worldwide variations in prevalence of symptoms of atopic eczema in the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 125-38.

Williams HC, Burne PGJ, Strachan D, Hay RJ. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis.II. Observer variation of clinical diagnosis and signs of atopic dermatitis. *Br J Dermatol.* 1994; 131:397-405.

Wödermann M, Diaz RJ, et al., Association of atopy, asthma, allergic rhinoconjunctivitis, atopic dermatitis and intestinal helminth infections in Cuban Children. *Trop Med Int Health*, 2008, 13 (2) 180-186.

Yamada E, Vianna AT, Naspitz CK, Solé D. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC)- Validation of the written questionnaire (eczema component) and prevalence of atopic eczema among Brazilian children. *J Invest Allergol Immunol.* 2002; 12:34-41.

Yazdanbakhsh M, van de Biggelaar A, Maizels RM. Th2 response without atopy: immunoregulation in chronic helminth infections and reduced allergic disease. *Trends Immunol.* 2001;22;237.



## 9. ANEXOS

### Anexo 1. Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



## Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos



### DECLARAÇÃO

*Declaro para os devidos fins que, em reunião de 26/04/2006, foi aprovado, por unanimidade, o Projeto de Pesquisa: DERMATITE ATÓPICA E ASCARIDÍASE NO BAIRRO DO PEDREGAL, DA CIDADE DE CAMPINA GRANDE – PARAÍBA (Protocolo 20060314-001). Projeto a ser realizado no período de **janeiro de 2005 a junho de 2008**.*

*Após conclusão da pesquisa, deve ser encaminhado ao CEP/HUAC, em 30 dias (trinta dias), relatório final de conclusão, antes de envio do trabalho para publicação. Haverá apresentação pública do trabalho no Centro de Estudos do HUAC, em data a ser acordada entre pesquisador e CEP/HUAC.*

*Foi autorizado, mas só poderá ser publicado após a conclusão e apresentação pública, no Auditório do Hospital Universitário Alcides Carneiro.*

*Relator(a):*

*Joelson Nogueira de Carvalho.*

  
Ana Flávia Alves de Lima  
Mat. 1117406  
Secretária Executiva CEP/HUAC/UFMG

*Ana Flávia Alves de Lima  
Secretaria Executiva CEP/HUAC/UFMG.*

*Campina Grande (PB), 22 de maio de 2006.*

Rua: Dr. Carlos Chagas s/n – São José – Campina Grande – Paraíba  
Telefone: 0xx 83.341.1616 – Ramal 245  
e-mail: [cep@huac.ufcg.edu.br](mailto:cep@huac.ufcg.edu.br) - [cep.huac@ig.com.br](mailto:cep.huac@ig.com.br)

**Anexo 2.** Liberação da Secretaria Municipal de Saúde do município de Campina Grande – Paraíba, para desenvolver o Projeto de Pesquisa em área do Programa de Saúde da Família.

PREFEITURA MUNICIPAL DE CAMPINA GRANDE  
SECRETARIA MUNICIPAL DE SAÚDE  
PROGRAMA SAÚDE DA FAMÍLIA

Of. Apres. 30 /2006

Campina Grande, 31 de Maio de 2006

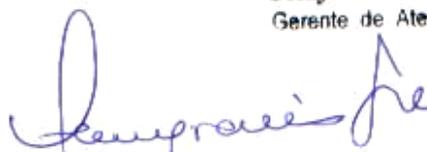
APRESENTAÇÃO

Estamos apresentando a aluna **MARIA TERESA NASCIMENTO SILVA** do curso Doutorado em MEDICINA TROPICAL da UFPE , que pretendem desenvolver projeto de pesquisa intitulado: “*DERMALITE ATÓPICA E ASCARÍDIASE* ” ,na UBSF- Pedregall .

Dada a relevância da proposta, solicitamos oferecer o apoio necessário de acordo com a programação desta unidade e a disponibilidade da equipe.

Atenciosamente,

*Semyramis Lira Dantas*  
Gerente de Atenção Básica



**Semyramis Lira Dantas**  
Gerente de Atenção Básica

Secretaria Municipal de Saúde de Campina Grande, Paraíba.

### Anexo 3. Questionário/Formulários

**Modelo do questionário ISAAC, IgE específica para *A. lumbricoides*, IgG4 específica para *A. lumbricoides*, Testes cutâneos de leitura imediata com aeroalérgenos e antígenos alimentares, proliferação linfocitária para antígenos de *A. lumbricoides* e exame parasitológico de fezes.**

Dermatite atópica e Ascaridíase no bairro do Pedregal – Campina Grande - PB

Número: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Endereço: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_

Data de Nascimento: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

( ) Masculino      ( ) Feminino

Nível socioeconômico (Renda Familiar): Número de salários mínimos: \_\_\_\_\_

Nível de escolaridade materna:

( ) Analfabeta ( ) ensino fundamental incompleto ( ) ensino fundamental completo  
( ) ensino médio incompleto ( ) ensino médio completo ( ) ensino superior incompleto  
( ) ensino superior completo \_\_\_\_\_

1. Alguma vez na vida teve chiado no peito ou falta de ar (cansaço) ?

( ) Sim      ( ) Não

2. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado ou falta de ar ?

( ) Sim      ( ) Não

3. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve quantas crises de chiado no peito ou falta de ar. 

--	--

4. Nos últimos 12 (doze) meses, você acordou a noite com chiado no peito ou com falta de ar?

( ) Sim      ( ) Não

5. Nos últimos 12 (doze) meses, seu chiado no peito ou falta de ar, foi tão forte, a ponto de impedir que você falasse normalmente?

( ) Sim      ( ) Não

6. Nos últimos 12 (doze) meses, você teve chiado no peito ou falta de ar, após exercícios físicos?  
( ) Sim ( ) Não
7. Nos últimos 12 (doze) meses, você tem tido crises de tosse seca, à noite, sem estar gripado ou com infecção respiratória?  
( ) Sim ( ) Não
8. Qual a frequência de suas gripes e resfriados?
9. Alguma vez na vida você teve problemas de espirros, coriza (corrimento nasal), coceira ou obstrução nasal, quando não estava resfriado ou gripado?  
( ) Sim ( ) Não
10. Em qual dos últimos 12 (doze) meses este problema ocorreu?  
( ) Janeiro ( ) Maio ( ) Setembro  
( ) Fevereiro ( ) Junho ( ) Outubro  
( ) Março ( ) Julho ( ) Novembro  
( ) abril ( ) Agosto ( ) Dezembro
11. Nos últimos 12 (doze) meses, quantas vezes suas atividades diárias foram atrapalhadas por esses sintomas nasais (espirros, coriza, coceira ou entupimento)?
12. Quando isso acontece você tem coceira nos olhos ou garganta?  
( ) Sim ( ) Não
13. Quando você tem contato com poeira, mofo ou cheiro forte, você tem coceira espirros ou coriza?  
( ) Sim ( ) Não
14. Alguma vez na vida você teve irritações ou coceira na pele (eczema), que apareciam e desapareciam nos últimos 12 meses ?  
( ) Sim ( ) Não
15. Alguma vez essas manchas com coceira (eczema) afetaram algum desses seguintes locais: dobras do cotovelo, atrás do joelho, na frente do tornozelo, abaixo das nádegas ou em volta do pescoço, orelhas ou olhos?  
( ) Sim ( ) Não
16. Quando bebê, você apresenta brotoejas ou assaduras de difícil controle em pescoço, bochechas, atrás das orelhas, ou na área das fraldas ?  
( ) Sim ( ) Não
17. Manchas com coceira na pele que aparecem e desaparecem pelo menos 6 meses alguma vez? ( ) Sim ( ) Não
18. Essas manchas nos últimos 12 meses? ( ) Sim ( ) Não

19. Localização em dobras? ( ) Sim ( ) Não
20. Idade de início < 2 anos ( ) Sim ( ) Não
21. Idade de início > 2 anos ( ) Sim ( ) Não
22. Não desaparecimento completo dos sintomas nos últimos 12 meses:  
( ) Sim ( ) Não
23. Acorda a noite pelo prurido: ( ) Sim ( ) Não
24. Eczema alguma vez: ( ) Sim ( ) Não
25. Historia familiar:
- Pai: Asma ( ) Sim ( ) Não  
Rinite ( ) Sim ( ) Não  
Urticária ( ) Sim ( ) Não  
DA ( ) Sim ( ) Não
- Mãe: Asma ( ) Sim ( ) Não
- Irmãos: Nº de irmãos: \_\_\_\_\_  
Asma ( ) Sim ( ) Não  
Rinite ( ) Sim ( ) Não  
Urticária ( ) Sim ( ) Não  
DA ( ) Sim ( ) Não
- Avós Paternos: Asma ( ) Sim ( ) Não  
Rinite ( ) Sim ( ) Não  
Urticária ( ) Sim ( ) Não  
DA ( ) Sim ( ) Não
- Avos Maternos: Asma ( ) Sim ( ) Não  
Rinite ( ) Sim ( ) Não  
Urticária ( ) Sim ( ) Não  
DA ( ) Sim ( ) Não
26. Você tem urticária? ( ) Sim ( ) Não
27. Você tem alergia a algum medicamento? ( ) Sim Qual? \_\_\_\_\_ ( ) Não
28. Você tem alergia a bebida ou alimento? ( ) Sim Qual? \_\_\_\_\_ ( ) Não
29. Nos últimos 15 dias fez uso de algum medicamento?  
( ) Sim Qual? \_\_\_\_\_ ( ) Não
30. Você tem alguma doença que precise do uso de medicamento?  
( ) Sim Qual? \_\_\_\_\_ ( ) Não
31. Cicatriz de BCG? ( ) Sim ( ) Não

Observações a critério médico: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Exames complementares:**

Número: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

IgE Específica: \_\_\_\_\_

IgG<sub>4</sub>: Específica \_\_\_\_\_

Proliferação de linfócitos: \_\_\_\_\_

Hemácias: \_\_\_\_\_

Hemoglobina: \_\_\_\_\_

Hematócrito: \_\_\_\_\_

Leucócitos/mm<sup>3</sup>: \_\_\_\_\_

Bastonetes: \_\_\_\_\_

Segmentados: \_\_\_\_\_

Eosinófilos: \_\_\_\_\_

Basófilos: \_\_\_\_\_

Linfócitos Típicos: \_\_\_\_\_

Linfócitos Atípicos: \_\_\_\_\_

Monócitos: \_\_\_\_\_

Plaquetas/mm<sup>3</sup>: \_\_\_\_\_

## Parasitológico de Fezes:

## a. Método de Ritchie

## Helmintos:

Ancilostomídeos -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Ascaris lumbricoides</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Enter. vermiculares</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Sch. mansoni</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Strong. stercorales</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Taenia sp.</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Tr. trichiura</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Hymenolepis nana</i> -----:	( ) Sim	( ) Não

## Protozoários:

<i>Etam. coli</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Entam. histolytica</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Giardia lamblia</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Endolimax nana</i> -----:	( ) Sim	( ) Não
<i>Iodameba butschilli</i> -----:	( ) Sim	( ) Não

b. Método de Kato-Katz: \_\_\_\_\_

**Testes Cutâneos de Leitura Imediata**

## Aeroalérgenos e Alimentos:

*Dermatofagoide farinae/d.pteronissinus*: \_\_\_\_\_*Blomia tropicalis*: \_\_\_\_\_

Epitélio de Cão: \_\_\_\_\_

Epitélio de Gato: \_\_\_\_\_

Epitélio de Carneiro: \_\_\_\_\_

*Periplaneta americana/blatela* germânica: \_\_\_\_\_

Amendoim: \_\_\_\_\_

Cacau: \_\_\_\_\_

Caranguejo: \_\_\_\_\_

Ovo: \_\_\_\_\_

Soja: \_\_\_\_\_

Leite: \_\_\_\_\_

Milho: \_\_\_\_\_

Trigo: \_\_\_\_\_

Controle Positivo: \_\_\_\_\_

Controle Negativo: \_\_\_\_\_

Observações \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

#### Anexo 4. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Título do projeto de tese: Dermatite Atópica e Ascaridíase no Bairro do Pedregal, da Cidade de Campina Grande – Paraíba.

Durante a leitura do documento abaixo fui informado que posso interromper para fazer quaisquer perguntas.

Eu, \_\_\_\_\_, fui procurado(a) pela médica Maria Teresa Nascimento Silva, sobre o Projeto de Pesquisa com título acima citado a ser realizado por ela. Nesse estudo feito pela médica Teresa Nascimento, vai participar o (a) menor meu (minha) filho (a) ou sob a minha inteira responsabilidade, \_\_\_\_\_, de \_\_\_\_\_ de idade. A médica Teresa Nascimento ainda me disse que outras pessoas vão ajudá-la no trabalho e que muitas perguntas serão feitas a mim sobre a criança e até mesmo de toda minha família. Além disso, deverei trazer 3 amostras de fezes, e, quando necessário permitir a coleta de sangue venoso. Afirmando que entendi tudo o que escrito acima e concordo em participar do projeto de pesquisa

Campina Grande: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_

Nome \_\_\_\_\_

Ficha n° \_\_\_\_\_

Responsável: \_\_\_\_\_

Assinatura

ou



impressão digital

Testemunhas: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Anexo 5. Instrução aos autores – Artigo 1



ISSN 0021-7557 *versão impressa*  
ISSN 1678-4782 *versão online*

### INSTRUÇÕES AOS AUTORES

- Escopo e política
- Instruções para envio de material para publicação
- Instruções para envio de material por e-mail
- Diretrizes para a preparação do original

### Escopo e política

#### Informações gerais

O Jornal de Pediatria é a publicação científica da Sociedade Brasileira de Pediatria (SBP), com circulação regular desde 1934. Atualmente, sua versão impressa atinge quase 20.000 leitores e instituições no Brasil e na América Latina. Todo o conteúdo do Jornal de Pediatria está disponível em português e inglês no site <http://www.jped.com.br>, que é de livre acesso. O Jornal de Pediatria é indexado pelo Index Medicus/MEDLINE (<http://www.pubmed.gov>), SciELO ([www.scielo.org](http://www.scielo.org)), LILACS (<http://www.bireme.br/abd/P/lilacs.htm>), EMBASE/Excerpta Medica (<http://www.embase.com>), Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC) Data Bases (<http://www.siicsalud.com>), Medical Research Index (<http://www.purplehealth.com/medical-research-index.htm>) e University Microfilms International.

O Jornal de Pediatria publica resultados de investigação clínica em pediatria e, excepcionalmente, de investigação científica básica. O Jornal de Pediatria aceita a submissão de artigos em português e inglês. Na versão impressa da revista, os artigos são publicados exclusivamente em inglês. A grafia adotada é a do inglês americano. No site, todos os artigos são publicados em português e inglês, tanto em HTML quanto em PDF. Os sócios da SBP também recebem uma cópia impressa da revista em português.

#### Processo de revisão (Peer review)

Todo o conteúdo publicado pelo Jornal de Pediatria passa por processo de revisão por especialistas (peer review). Cada artigo submetido para apreciação é encaminhado aos editores, que fazem uma revisão inicial quanto aos padrões mínimos de exigência do Jornal de Pediatria e ao atendimento de todas as normas requeridas para envio dos originais. A seguir, remetem o artigo a dois revisores especialistas na área pertinente, selecionados de um cadastro de revisores. Os revisores são sempre de instituições diferentes da instituição de origem do artigo e são cegos quanto à identidade dos autores e local de origem do trabalho. Após receber ambos os pareceres, o Conselho Editorial os avalia e decide pela aceitação do artigo sem modificações, pela recusa ou pela devolução aos autores com as sugestões de modificações. Conforme a necessidade, um determinado artigo pode retornar várias vezes aos autores para esclarecimentos e, a qualquer momento, pode ter sua recusa determinada, mas cada versão é sempre analisada pelo Conselho Editorial, que detém o poder da decisão final.

## **Tipos de artigos publicados**

O Jornal de Pediatria aceita a submissão espontânea de artigos originais, comunicações breves, artigos especiais e cartas ao editor.

**Editoriais e comentários**, que geralmente referem-se a artigos selecionados, são encomendados a autoridades em áreas específicas. O Conselho Editorial também analisa propostas de comentários submetidas espontaneamente.

**Artigos originais** incluem estudos controlados e randomizados, estudos de testes diagnósticos e de triagem e outros estudos descritivos e de intervenção, bem como pesquisa básica com animais de laboratório. O texto deve ter no máximo 3.000 palavras, excluindo tabelas e referências; o número de referências não deve exceder 30. O número total de tabelas e figuras não pode ser maior do que quatro.

Artigos que relatam ensaios clínicos com intervenção terapêutica (clinical trials) devem ser registrados em um dos Registros de Ensaios Clínicos listados pela Organização Mundial da Saúde e pelo International Committee of Medical Journal Editors. Na ausência de um registro latino-americano, o Jornal de Pediatria sugere que os autores utilizem o registro [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov), dos National Institutes of Health (NIH). O número de identificação deverá ser apresentado ao final do resumo.

**Comunicações breves** são artigos curtos, com um limite de 1.500 palavras, excluindo referências e tabelas, que descrevem observações experimentais que não justificam a publicação como artigo original. Excepcionalmente, serão considerados nessa categoria relatos de casos de pacientes ou situações singulares, doenças raras ou nunca descritas, assim como formas inovadoras de diagnóstico ou tratamento. Dependendo do tópico, o texto pode ser organizado como um artigo original (ver acima) ou seguir o formato de relato de caso, ou seja: iniciar por uma introdução breve que situa o leitor quanto à importância do assunto e apresenta os objetivos da apresentação do(s) caso(s); por um relato resumido do caso; e por comentários que discutem aspectos relevantes e comparam o relato com outros casos descritos na literatura. O número máximo de referências é 15. Não incluir mais de duas figuras ou tabelas. O resumo deve ser estruturado conforme o tipo de artigo (ver Diretrizes para a Preparação do Original).

**Cartas ao editor** devem comentar, discutir ou criticar artigos publicados no Jornal de Pediatria. O tamanho máximo é de 1.000 palavras, incluindo no máximo seis referências bibliográficas. Sempre que possível, uma resposta dos autores será publicada junto com a carta.

**Artigos de revisão** - avaliações críticas e ordenadas da literatura em relação a temas de importância clínica, com ênfase em fatores como causas e prevenção de doenças, seu diagnóstico, tratamento e prognóstico - são em geral escritos, mediante convite, por profissionais de reconhecida experiência. Metanálises se incluem nesta categoria. Autores não convidados podem também submeter ao Conselho Editorial uma proposta de artigo de revisão, com um roteiro. Se aprovado, o autor pode desenvolver o roteiro e submetê-lo para publicação. Artigos de revisão devem limitar-se a 6.000 palavras, excluindo referências e tabelas. As referências bibliográficas deverão ser atuais e em número mínimo de 30.

**Artigos especiais** são textos não classificáveis nas categorias acima, que o Conselho Editorial julgue de especial relevância. Sua revisão admite critérios próprios, não havendo limite de tamanho ou exigências prévias quanto à bibliografia.

### **Instruções para envio de material para publicação**

Os manuscritos devem ser enviados por correio eletrônico (e-mail). Caso sejam submetidas figuras ou fotografias cuja resolução não permita uma impressão adequada, a secretaria editorial poderá solicitar o envio dos originais ou cópias com alta qualidade de impressão.

Recomenda-se que os autores guardem uma versão do material enviado, que não será devolvido.

### **Instruções para envio de material por e-mail**

**1. Enviar para: [jped@jped.com.br](mailto:jped@jped.com.br)**

**2. Assunto:** escrever o título abreviado do artigo

**3. Corpo da mensagem:** deve conter o título do artigo e o nome do autor responsável pelos contatos pré-publicação, seguidos de uma declaração em que os autores asseguram que:

- a) o artigo é original;
- b) nunca foi publicado e, caso venha a ser aceito pelo Jornal de Pediatria, não será publicado em outra revista;
- c) não foi enviado a outra revista e não o será enquanto sua publicação estiver sendo considerada pelo Jornal de Pediatria;
- d) todos os autores participaram da concepção do trabalho, da análise e interpretação dos dados e de sua redação ou revisão crítica;
- e) todos os autores leram e aprovaram a versão final;
- f) não foram omitidas informações sobre quaisquer ligações ou acordos de financiamento entre os autores e companhias ou pessoas que possam ter interesse no material abordado no artigo;
- g) todas as pessoas que fizeram contribuições substanciais para o artigo, mas não preencheram os critérios de autoria, são citados nos agradecimentos, para o que forneceram autorização por escrito;
- h) reconhecem que a Sociedade Brasileira de Pediatria passa a ter os direitos autorais, caso o artigo venha a ser publicado. (Obs.: caso o artigo seja aceito para publicação, será solicitado o envio desta declaração com a assinatura de todos os autores.)

**4. Arquivos anexados:** anexar dois arquivos separados, contendo respectivamente:

- (a) página de rosto, resumo em português (ou inglês, se o artigo for submetido em inglês), palavras-chave, texto e referências bibliográficas, (b) tabelas e figuras. Esses arquivos devem permitir a leitura pelos programas do Microsoft Office® (Word, Excel e Access).

## **Diretrizes para a preparação do original**

### **Orientações gerais**

O original - incluindo tabelas, ilustrações e referências bibliográficas - deve estar em conformidade com os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas", publicado pelo Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas<sup>1,2</sup> (ver a última atualização, de fevereiro de 2006, disponível em [http://www.jped.com.br/port/normas/normas\\_07.asp](http://www.jped.com.br/port/normas/normas_07.asp)).

Cada seção deve ser iniciada em nova página, na seguinte ordem: página de rosto, resumo em português, resumo em inglês, texto, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas (cada tabela completa, com título e notas de rodapé, em página separada), figuras (cada figura completa, com título e notas de rodapé em página separada) e legendas das figuras.

### **A seguir, as principais orientações sobre cada seção:**

#### **Página de rosto**

A página de rosto deve conter todas as seguintes informações:

- a)** título do artigo, conciso e informativo, evitando termos supérfluos e abreviaturas; evitar também a indicação do local e da cidade onde o estudo foi realizado, exceto quando isso for essencial para a compreensão das conclusões;
- b)** título abreviado (para constar na capa e topo das páginas), com máximo de 50 caracteres, contando os espaços;
- c)** nome de cada um dos autores (o primeiro nome e o último sobrenome devem obrigatoriamente ser informados por extenso; todos os demais nomes aparecem como iniciais);
- d)** titulação mais importante de cada autor;
- e)** endereço eletrônico de cada autor;
- f)** informar se cada um dos autores possui currículo cadastrado na plataforma Lattes do CNPq;
- g)** a contribuição específica de cada autor para o estudo;
- h)** declaração de conflito de interesse (escrever "nada a declarar" ou a revelação clara de quaisquer interesses econômicos ou de outra natureza que poderiam causar constrangimento se conhecidos depois da publicação do artigo);
- i)** definição de instituição ou serviço oficial ao qual o trabalho está vinculado para fins de registro no banco de dados do Index Medicus/MEDLINE;
- j)** nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pela correspondência;
- k)** nome, endereço, telefone, fax e endereço eletrônico do autor responsável pelos contatos pré-publicação;
- l)** fonte financiadora ou fornecedora de equipamento e materiais, quando for o caso;
- m)** contagem total das palavras do texto, excluindo o resumo, agradecimentos, referências bibliográficas, tabelas e legendas das figuras;
- n)** contagem total das palavras do resumo;

o) número de tabelas e figuras.

### **Resumo**

O resumo deve ter no máximo 250 palavras ou 1.400 caracteres, evitando o uso de abreviaturas. O resumo das comunicações breves deve ter no máximo 150 palavras. Todas as informações que aparecem no resumo devem aparecer também no artigo. O resumo deve ser estruturado<sup>3</sup>, conforme descrito a seguir:

#### **Resumo de artigo original**

**Objetivo:** informar por que o estudo foi iniciado e quais foram as hipóteses iniciais, se houve alguma. Definir precisamente qual foi o objetivo principal e informar somente os objetivos secundários mais relevantes.

**Métodos:** informar sobre o delineamento do estudo (definir, se pertinente, se o estudo é randomizado, cego, prospectivo, etc.), o contexto ou local (definir, se pertinente, o nível de atendimento, se primário, secundário ou terciário, clínica privada, institucional, etc.), os pacientes ou participantes (definir critérios de seleção, número de casos no início e fim do estudo, etc.), as intervenções (descrever as características essenciais, incluindo métodos e duração) e os critérios de mensuração do desfecho.

**Resultados:** informar os principais dados, intervalos de confiança e significância estatística.

**Conclusões:** apresentar apenas aquelas apoiadas pelos dados do estudo e que contemplem os objetivos, bem como sua aplicação prática, dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares.

#### **Resumo de artigo de revisão**

**Objetivo:** informar por que a revisão da literatura foi feita, indicando se ela enfatiza algum fator em especial, como causa, prevenção, diagnóstico, tratamento ou prognóstico.

**Fontes dos dados:** descrever as fontes da pesquisa, definindo as bases de dados e os anos pesquisados. Informar sucintamente os critérios de seleção de artigos e os métodos de extração e avaliação da qualidade das informações.

**Síntese dos dados:** informar os principais resultados da pesquisa, sejam quantitativos ou qualitativos.

**Conclusões:** apresentar as conclusões e suas aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

#### **Resumo de comunicação breve**

Para observações experimentais, utilizar o modelo descrito para resumo de artigo original.

Para relatos de caso, utilizar o seguinte formato:

**Objetivo:** informar por que o caso merece ser publicado, com ênfase nas questões de raridade, ineditismo ou novas formas de diagnóstico e tratamento.

**Descrição:** apresentar sinteticamente as informações básicas do caso, com ênfase nas mesmas questões de ineditismo e inovação.

**Comentários:** conclusões sobre a importância do relato para a comunidade pediátrica e as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

Abaixo do resumo, fornecer de três a seis **descritores**, que são palavras-chave ou expressões-chave que auxiliarão a inclusão adequada do resumo nos bancos de dados bibliográficos. Empregar descritores integrantes da lista de "Descritores em Ciências da Saúde"<sup>4</sup>, elaborada pela BIREME e disponível nas bibliotecas médicas ou na Internet (<http://decs.bvs.br>). Se não houver descritores adequados na referida lista, usar termos novos.

### **Abreviaturas**

Devem ser evitadas, pois prejudicam a leitura confortável do texto. Quando usadas, devem ser definidas ao serem mencionadas pela primeira vez. Jamais devem aparecer no título e nos resumos.

### **Texto**

O texto dos **artigos originais** deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

- a) **Introdução:** sucinta, citando apenas referências estritamente pertinentes para mostrar a importância do tema e justificar o trabalho. Ao final da introdução, os objetivos do estudo devem ser claramente descritos.
- b) **Métodos:** descrever a população estudada, a amostra e os critérios de seleção; definir claramente as variáveis e detalhar a análise estatística; incluir referências padronizadas sobre os métodos estatísticos e informação de eventuais programas de computação. Procedimentos, produtos e equipamentos utilizados devem ser descritos com detalhes suficientes para permitir a reprodução do estudo. É obrigatória a inclusão de declaração de que todos os procedimentos tenham sido aprovados pelo comitê de ética em pesquisa da instituição a que se vinculam os autores ou, na falta deste, por um outro comitê de ética em pesquisa indicado pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa do Ministério da Saúde<sup>5</sup>.
- c) **Resultados:** devem ser apresentados de maneira clara, objetiva e em seqüência lógica. As informações contidas em tabelas ou figuras não devem ser repetidas no texto. Usar gráficos em vez de tabelas com um número muito grande de dados.
- d) **Discussão:** deve interpretar os resultados e compará-los com os dados já descritos na literatura, enfatizando os aspectos novos e importantes do estudo. Discutir as implicações dos achados e suas limitações, bem como a necessidade de pesquisas adicionais. As conclusões devem ser apresentadas no final da discussão, levando em consideração os objetivos do trabalho. Relacionar as conclusões aos objetivos iniciais do estudo, evitando assertivas não apoiadas pelos achados e dando ênfase igual a achados positivos e negativos que tenham méritos científicos similares. Incluir recomendações, quando pertinentes. O texto de artigos de revisão não obedece a um esquema rígido de seções. Sugere-se uma introdução breve, em que os autores explicam qual a importância da revisão para a prática pediátrica, à luz da literatura médica. Não é necessário descrever os métodos de seleção e extração dos dados, passando logo para a sua síntese, que, entretanto, deve apresentar todas as informações pertinentes em detalhe. A seção de conclusões deve correlacionar as idéias principais da

revisão com as possíveis aplicações clínicas, limitando generalizações aos domínios da revisão.

O texto de relatos de caso deve conter as seguintes seções, cada uma com seu respectivo subtítulo:

- a) **Introdução:** apresenta de modo sucinto o que se sabe a respeito da doença em questão e quais são as práticas de abordagem diagnóstica e terapêutica, por meio de uma breve, porém atual, revisão da literatura.
- b) **Descrição do(s) caso(s):** o caso é apresentado com detalhes suficientes para o leitor compreender toda a evolução e seus fatores condicionantes. Quando o artigo tratar do relato de mais de um caso, sugere-se agrupar as informações em uma tabela, por uma questão de clareza e aproveitamento do espaço. Evitar incluir mais de duas figuras.
- c) **Discussão:** apresenta correlações do(s) caso(s) com outros descritos e a importância do relato para a comunidade pediátrica, bem como as perspectivas de aplicação prática das abordagens inovadoras.

### **Agradecimentos**

Devem ser breves e objetivos, somente a pessoas ou instituições que contribuíram significativamente para o estudo, mas que não tenham preenchido os critérios de autoria. Integrantes da lista de agradecimento devem dar sua autorização por escrito para a divulgação de seus nomes, uma vez que os leitores podem supor seu endosso às conclusões do estudo.

### **Referências bibliográficas**

As referências bibliográficas devem ser numeradas e ordenadas segundo a ordem de aparecimento no texto, no qual devem ser identificadas pelos algarismos arábicos respectivos sobrescritos. Para listar as referências, não utilize o recurso de notas de fim ou notas de rodapé do Word. As referências devem ser formatadas no estilo Vancouver, de acordo com os exemplos listados a seguir:

#### **1. Artigo padrão**

Halpern SD, Ubel PA, Caplan AL. Solid-organ transplantation in HIV-infected patients. *N Engl J Med.* 2002;347:284-7.

Se houver mais de 6 autores, cite os seis primeiros nomes seguidos de "et al".

#### **2. Livro**

Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.

#### **3. Capítulo de livro**

Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editores. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.

#### **4. Teses e dissertações**

Borkowski MM. *Infant sleep and feeding: a telephone survey of Hispanic Americans [dissertação].* Mount Pleasant (MI): Central Michigan University; 2002.

### **5. Trabalho apresentado em congresso ou similar (publicado)**

Christensen S, Oppacher F. An analysis of Koza's computational effort statistic for genetic programming. In: Foster JA, Lutton E, Miller J, Ryan C, Tettamanzi AG, editores. Genetic programming. EuroGP 2002: Proceedings of the 5th European Conference on Genetic Programming; 2002 Apr 3-5; Kinsdale, Ireland. Berlin: Springer; 2002. p. 182-91.

### **6. Artigo de revista eletrônica**

Zimmerman RK, Wolfe RM, Fox DE, Fox JR, Nowalk MP, Troy JA et al. Vaccine criticism on the World Wide Web. J Med Internet Res. 2005;7(2):e17. <http://www.jmir.org/2005/2/e17/>. Acesso: 17/12/2005.

### **7. Materiais da Internet**

#### **7.1 Artigo publicado na Internet**

Wantland DJ, Portillo CJ, Holzemer WL, Slaughter R, McGhee EM. The effectiveness of web-based vs. non-web-based interventions: a meta-analysis of behavioral change outcomes. J Med Internet Res. 2004;6(4):e40. <http://www.jmir.org/2004/4/e40>. Acesso: 29/11/2004.

#### **7.2 Site**

Cancer-Pain.org [site na Internet]. New York: Association of Cancer Online Resources, Inc.; c2000-01. <http://www.cancer-pain.org/>. Acesso: 9/07/2002.

#### **7.3 Banco de dados na Internet**

Who's certified [banco de dados na Internet]. Evanston (IL): The American Board of Medical Specialists. c2000. <http://www.abms.org/newsearch.asp>. Acesso: 8/03/2001.

**Obs.:** uma lista completa de exemplos de citações bibliográficas pode ser encontrada na Internet, em <http://www.icmje.org/> ou [http://www.jped.com.br/port/normas/normas\\_07.asp](http://www.jped.com.br/port/normas/normas_07.asp). Artigos aceitos para publicação, mas ainda não publicados, podem ser citados desde que indicando a revista e que estão "no prelo". Observações não publicadas e comunicações pessoais não podem ser citadas como referências; se for imprescindível a inclusão de informações dessa natureza no artigo, elas devem ser seguidas pela observação "observação não publicada" ou "comunicação pessoal" entre parênteses no corpo do artigo. Os títulos dos periódicos devem ser abreviados conforme recomenda o Index Medicus; uma lista com suas respectivas abreviaturas pode ser obtida através da publicação da NLM "List of Serials Indexed for Online Users", disponível no endereço <http://www.nlm.nih.gov/tsd/serials/lsiou.html>. Para informações mais detalhadas, consulte os "Requisitos Uniformes para Originais Submetidos a Revistas Biomédicas". Este documento está disponível em <http://www.icmje.org/> ou [http://www.jped.com.br/port/normas/normas\\_07.asp](http://www.jped.com.br/port/normas/normas_07.asp).

### **Tabelas**

Cada tabela deve ser apresentada em folha separada, numerada na ordem de aparecimento no texto, e conter um título sucinto, porém explicativo. Todas as explicações devem ser apresentadas em notas de rodapé e não no título, identificadas pelos seguintes símbolos, nesta seqüência: \*, †, ‡, §, ||, \*\*, ††, ‡‡. Não sublinhar ou desenhar linhas dentro das tabelas, não usar espaços para separar colunas. Não usar espaço em qualquer lado do símbolo±.

### **Figuras (fotografias, desenhos, gráficos)**

Todas as figuras devem ser numeradas na ordem de aparecimento no texto. Todas as explicações devem ser apresentadas nas legendas, inclusive acerca das abreviaturas utilizadas na tabela. Figuras reproduzidas de outras fontes já publicadas devem indicar esta condição na legenda, assim como devem ser acompanhadas por uma carta de permissão do detentor dos direitos. Fotos não devem permitir a identificação do paciente; tarjas cobrindo os olhos podem não constituir proteção adequada. Caso exista a possibilidade de identificação, é obrigatória a inclusão de documento escrito fornecendo consentimento livre e esclarecido para a publicação. Microfotografias devem apresentar escalas internas e setas que contrastem com o fundo.

As ilustrações são aceitas em cores para publicação no site. Contudo, todas as figuras serão vertidas para o preto-e-branco na versão impressa. Caso os autores julguem essencial que uma determinada imagem seja colorida mesmo na versão impressa, solicita-se um contato especial com os editores. Imagens geradas em computador, como gráficos, devem ser anexadas sob a forma de arquivos nos formatos .jpg, .gif ou .tif, com resolução mínima de 300 dpi, para possibilitar uma impressão nítida; na versão eletrônica, a resolução será ajustada para 72 dpi. Gráficos devem ser apresentados somente em duas dimensões, em qualquer circunstância. Desenhos, fotografias ou quaisquer ilustrações que tenham sido digitalizadas por escaneamento podem não apresentar grau de resolução adequado para a versão impressa da revista; assim, é preferível que sejam enviadas em versão impressa original (qualidade profissional, a nanquim ou impressora com resolução gráfica superior a 300 dpi). Nesses casos, no verso de cada figura deve ser colada uma etiqueta com o seu número, o nome do primeiro autor e uma seta indicando o lado para cima.

### **Legendas das figuras**

Devem ser apresentadas em página própria, devidamente identificadas com os respectivos números.

### **Referências:**

1. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals. Updated February 2006. <http://www.icmje.org/>. Acesso: 28/03/2006.
2. Comitê Internacional de Editores de Revistas Médicas. Requisitos uniformes para originais submetidos a revistas biomédicas. Atualização de fevereiro de 2005. [http://www.jped.com.br/port/normas/normas\\_07.asp](http://www.jped.com.br/port/normas/normas_07.asp). Acesso: 28/03/2006.
3. Haynes RB, Mulrow CD, Huth EJ, Altman DJ, Gardner MJ. More informative abstracts revisited. *Ann Intern Med.* 1990;113:69-76.
4. BIREME - Centro Latino-Americano e do Caribe de Informação em Ciências da Saúde. DeCS - Descritores em ciências da saúde. <http://decs.bvs.br>. Acesso: 28/03/2006.
5. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução no. 196 de 10/10/96 sobre pesquisa envolvendo seres humanos. DOU 1996 Out 16; no. 201, seção 1:21082-21085.

### **Lista de verificação**

Recomenda-se que os autores utilizem a lista abaixo para certificarem-se de que todo o material requerido está sendo enviado. Não é necessário anexar a lista.

- Declaração de que todos os autores viram e aprovaram a versão submetida, no corpo da mensagem do e-mail.
- Página de rosto com todas as informações solicitadas (integrante do primeiro arquivo anexado).
- Resumo na língua de submissão, com descritores (integrante do primeiro arquivo anexado).
- Texto contendo introdução, métodos, resultados e discussão (integrante do primeiro arquivo anexado).
- Texto contendo a informação sobre aprovação do trabalho por comitê de ética (no corpo do texto, na seção de Métodos).
- Referências bibliográficas no estilo Vancouver, numeradas por ordem de aparecimento (integrante do primeiro arquivo anexado).
- Tabelas numeradas por ordem de aparecimento (integrante do segundo arquivo anexado).
- Figuras numeradas por ordem de aparecimento (integrante do segundo arquivo anexado).
- Legendas das figuras (integrante do segundo arquivo anexado).

## **Anexo 6. Instruções aos autores – Artigo 2**

### Instructions for Authors

The *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation* accepts contributions within clinical chemistry/biochemistry and clinical physiology. This includes molecular biology, hematology, clinical immunology and immunohematology from all countries. Included in the publishing programme are Original Articles, Editorials, Invited Reviews, Proceedings From Meetings, Short Technical Notes (improvements of methods, etc.) and Letters To The Editor. All articles are published in English.

The *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation's* Manuscript Central site, a web-based manuscript submission and handling system, is now available. Please submit all manuscripts online via the journal's Manuscript Central site, that is accessible via the Journal's home page: <http://www.informaworld.com/sjcli>. Click on "online submission" which directs you to Manuscript Central's log in page. Here either create an account or enter an existing account to log in your "author center" to upload manuscripts. If you have difficulties in submitting your manuscript electronically, contact site administrators via "Get Help Now" on any screen.

The receipt of the manuscript will be acknowledged by an e-mail which includes a manuscript ID number. The manuscript ID number should be quoted in all correspondence with the Editorial Office.

Papers must not have been submitted for publication elsewhere, and on acceptance they become the copyright of the journal. All authors must sign a statement that they have agreed to submission of the manuscript for publication in the journal.

### **Manuscripts**

All manuscripts submitted must be prepared in accordance with the Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals (the Vancouver convention), available at <http://www.icmje.org>

### **Conflict of interest and funding**

Authors are responsible for recognising and disclosing financial and other conflicts of interest that might bias their work. They should acknowledge in the manuscript all financial support for the work and other financial or personal connections to the work.

### **Ethics and consent**

When reporting experiments on human subjects, indicate whether the procedures followed were in accordance with the ethical standards of the responsible committee on human experimentation and with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983. Do not use patients' names, initials, or hospital numbers, especially in illustrative material. Papers including animal experiments or clinical trials must be accompanied by an approval by the local ethics committee. Please give date of issue and registration number.

Identifying information should not be published in written descriptions, photographs, and pedigrees unless the information is essential for scientific purposes and the

patient (or parent or guardian) gives written informed consent for publication. Informed consent for this purpose requires that the patient be shown the manuscript to be published.

### **Presentation**

Submit manuscript text as a Word-file and Figures as separate TIF format files. Use Times New Roman 12 pt and double spacing throughout the manuscript.

The material should be submitted in the following order:

1. Title page, with the author's name, institution, and, if the title is longer than 40 letters and spaces, a short title not exceeding this limit for use in the running heads. The name and full contact details of the author to whom proofs and offprints are to be sent should also appear on the title page.
2. An abstract which should not exceed 250 words in length. Up to 10 key words should be appended to the abstract in alphabetical order, and they should not include words contained in the title of the article. When possible, the key words should be adjusted to Medical Subject Headings of Index Medicus.
3. Tables with their headings. Tables should be within the main manuscript document and numbered with roman numerals. Each table should have a short descriptive heading and sufficient explanation to be understandable without reference to the text. Units in which the results are expressed should appear at the top of each column. Abbreviations should be defined in a footnote the first time they are used.
4. Legends to figures.
5. References, which are to be numbered consecutively as they appear in the text. In the list of references, all authors are to be named. Unpublished results should not be listed in the reference list unless the article is accepted for publication.
6. Figures. Please make sure that the units of measurement are presented in SI units, and that all labelling is in proportion to the figure. The size of letters, numbers and symbols in figures should be 1.3--1.6 mm when printed. Graphs should be plotted on blue graph or plain white paper: grid lines that are to show in the engraving should be inked in black. Photos should be uploaded separately in TIFF or EPS. *Please note that all the legends to figures must be typed within the figure legends section in the main document. The extra cost of printing colour photos will be charged to the author (USD 600 for the first colour page, USD 300 per each subsequent page).* The author may be charged for expensive typesetting of complicated tables or formulae. The latter should be submitted separately as figures.
7. Brief acknowledgements of grants and other assistance, if any, can be printed at the end of the text. Cost of changes to the electronic manuscript may be charged to the author(s).

For further information and support, please contact the editorial office at [editorial.office@sjcli.org](mailto:editorial.office@sjcli.org).

### **Abbreviations and terminology**

Any non-standard abbreviations (to be avoided if possible) should be properly defined in the text the first time they are used. For chemical nomenclature, please consult [www.chem.qmw.ac.uk/iupac](http://www.chem.qmw.ac.uk/iupac), which contains full-text recommendations from the International Union of Pure and Applied Chemistry.

Quantities and units must be expressed according to the recommendation of the Système International (SI), the only exception being hydrostatic pressures in body fluids: these should be expressed in mmHg. The volume unit Liter must be abbreviated "L" (capital L). Concentration units are mol/liter, (milli, micro, nano, pico)mol/L, written in full or as standard abbreviation.

Please use these simple guidelines when preparing your electronic manuscript:

1. Please be consistent. The same elements should be keyed in exactly the same way throughout the manuscript.
2. Do not break words at the end of lines. Use a hyphen only to hyphenate compound words.
3. Enter only one space after the full-stop at the end of a sentence.
4. When emphasizing words, please use the italic feature of your word processor software.
5. Do not justify your text; use a ragged right-hand margin.
6. Use a double hyphen (--) to indicate a dash in text.
7. Do not use the lowercase l for 1 (one) or the uppercase O for 0 (zero).
8. The space bar should only be used as word separator. Use TAB when indenting paragraphs or separating columns in tables.
9. Please keep graphic elements (e.g. images) as separate files (e.g. EPS- or TIFF-files).

### **Obtaining documents**

Documents available on the Internet can be collected by direct connection with an Internet browser or through e-mail via one of the following addresses: [www4mail@web.bellanet.org](mailto:www4mail@web.bellanet.org) OR [www4mail@wm.ictp.trieste.it](mailto:www4mail@wm.ictp.trieste.it) OR [www4mail@ftp.uni-stuttgart.de](mailto:www4mail@ftp.uni-stuttgart.de)

The subject line should be kept blank. In the body of the e-mail write (starting in the first left position) GET [www.icmje.org](http://www.icmje.org)/or [www.icmje.org/](http://www.icmje.org/). The former will be replied with the requested page as unformatted plain text. The latter will yield an HTML-formatted e-mail attachment.

### **Supplements**

Papers exceeding 24 printed pages, such as doctoral theses and other monographs and proceedings from meetings, may be published as Supplements to the journal, but publication has to be financed by the author. Permission for the printing of such a supplement must be obtained from the Managing Editor. The Editors do not, however, undertake any revision of the the work, so full responsibility for the contents and presentation of the supplement rests with the author. Please contact the editorial office at [editorial.office@sjcli.org](mailto:editorial.office@sjcli.org).