

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
MESTRADO EM MEDICINA INTERNA**

TARAGISMO MATERNO E IgE NO CORDÃO UMBILICAL



0.236.253-1

UFSC-BU

**Mestrando: Fernando Osni Machado
Orientador: Prof. Dr. Gabriel Israel Filho
Co-orientadora: Profa. Márcia Margarete Menezes Pizzichini**

**FLORIANÓPOLIS, SC
1995**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CLÍNICA MÉDICA
MESTRADO EM MEDICINA INTERNA**

FERNANDO OSNI MACHADO

TABAGISMO MATERNO e IgE NO CORDÃO UMBILICAL

DISSERTAÇÃO APRESENTADA AO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO
EM MEDICINA INTERNA DO DEPARTAMENTO DE CLÍNICA
MÉDICA DO CCS-UFSC, COMO REQUISITO PARCIAL PARA
A OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE, SOB ORIENTAÇÃO DO
PROF. GABRIEL ISRAEL FILHO.

FLORIANÓPOLIS, SC

1995

**Eu sou um simples aprendiz: não tenho erudição profunda;
aceito a verdade onde quer que a encontre
e procuro viver de acordo com ela.
Gandhi**

Ao meu pai Osni (*in memoriam*).
À minha mãe Ediná e aos meus irmãos Zeliá, Zair, Francisco e Zenite.
À minha esposa Marisa.
Aos nossos filhos Maria Rachel e Fernando Henrique

AGRADECIMENTOS

Ao orientador desta dissertação, **Professor Doutor Gabriel Israel Filho**, por aceitar este desafio e pela liberdade que nos concedeu para conduzir o estudo.

À co-orientadora, **Professora Márcia Pizzichini**, pela indicação do tema, auxílio nas questões epidemiológicas, intenso e continuado estímulo e intermediação do encontro com o Dr. Malcolm Sears.

Aos amigos e colegas Marcelino Osmar Vieira, Emilio Pizzichini, Eliézer Silva e Joel de Andrade, pelo estímulo nas mais diversas oportunidades em que nos defrontamos com incertezas.

À simpática e competente secretária do Mestrado em Medicina Interna, servidora Tânia Tavares, aos colegas de curso, aos professores do mestrado em Medicina Interna e aos colegas professores do Departamento de Clínica Médica, pelo apoio em diferentes momentos.

À Professora Maria de Lourdes de Souza, pelo inestimável auxílio na execução do projeto desta dissertação.

Ao colega e amigo, Professor Lúcio Botelho, pela paciência com que nos atendeu nas incontáveis vezes em que o procuramos para discutir questões estatísticas e epidemiológicas.

À Professora Sílvia Modesto Nassar e ao Professor Antônio Carlos Marasciolo pela contribuição à análise estatística.

Aos integrantes do Laboratório de Análises Clínicas do HU-UFSC: Professor José Tadeu Pinheiro, Bioquímico Moisés Izidro Coelho e demais servidores, pela ampla contribuição para a realização dos testes laboratoriais.

À Professora Maria Luiza Bazzo, do Departamento de Análises Clínicas, pelo seu interesse científico e pelo profissionalismo com que realizou pessoalmente todos os exames laboratoriais.

Ao Corpo Clínico da Maternidade Carmela Dutra e aos estudantes de medicina, formados em 94/2, pela contribuição na coleta do material.

Aos médicos residentes em Obstetrícia e Ginecologia, da Maternidade Carmela Dutra, formados em 94 e 95, também pela contribuição na coleta do material.

À enfermeira Evanguelia Kotzias A. dos Santos, Professora do Departamento de Enfermagem, por ter criado condições, para nos instalarmos na Maternidade Carmela Dutra.

Ao HEMOSC (Dra. Ligia Brüggemann Peters, Dra. Marta Müller e demais funcionários), pelo apoio operacional na preparação e na estocagem provisória das amostras de sangue.

Ao Professor Paulino Vandresen, pela revisão ortográfica e gramatical do texto.

Ao ilustre colega, Professor José Paulo de Figueiredo Drummond, pela revisão gramatical e correção pela do vernáculo médico.

Ao Dr. Stefan Croner, pelas palavras de estímulo e por ter, gentilmente, cedido o questionário sobre doenças alérgicas.

Ao Dr. Carl Magnusson, pelo envio de separatas de artigos médicos pertinentes ao tema em estudo.

Ao Dr. N-I, M, Kjellman, também pelo envio de material bibliográfico.

Ao Dr. Malcolm Sears, pelo auxílio na interpretação epidemiológica dos dados.

Ao Professor José Maria Pacheco de Souza, da Faculdade de Saúde Pública da Universidade de São Paulo, por mostrar que a estatística, sob a ótica da epidemiologia, não é tão exata quanto pode parecer.

Aos então acadêmicos, hoje médicos: Karla Izabel Coral Cereta, Marcus Eduardo Müller, Lamberto Borba, Gustavo Maia Moreira e Paulo Márcio Souza, pelo auxílio na coleta de dados.

Aos pais e às mães, pela prontidão com que nos atenderam, sempre que foram entrevistados.

Especial agradecimento às funcionárias da Sala de Parto da Maternidade Carmela Dutra, pela dedicação com que desempenharam a tarefa de coleta de sangue do cordão umbilical.

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA.	iii
AGRADECIMENTOS.	iv
LISTA DE TABELAS.	ix
LISTA DE FIGURAS.....	xi
LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS.	xii
RESUMO.	xiv
INTRODUÇÃO.	16
OBJETIVO.	20
REVISÃO DA LITERATURA.	21
O tabagismo e a mulher.	21
O tabagismo como fator causal de doenças.	22
O tabagismo, a mulher e a gravidez.	24
Tabagismo materno como fator de risco para as crianças.	25
Asma: aspéctos epidemiológicos.	27
Patogênese da asma: fatores ambientais e hereditários.	29
Influências transplacentárias do tabagismo.	31
Efeitos da inalação da fumaça sobre o epitélio brônquico.	32
A imunoglobulina E.	33
A IgE e as doenças alérgicas.	33
A IgE como marcador de alergias.	35
Fatores genéticos e ambientais na patogênese de alergias.	35

A IgE neonatal e seu valor preditivo para as doenças alérgicas.	37
MATERIAL E MÉTODO.	40
Desenho do estudo.	40
Delineamento do estudo.	40
População e amostra.	40
Sujeitos.	41
Processo de inclusão e exclusão dos sujeitos.	41
Coleta de dados.	42
Coleta e processamento do sangue.	44
Titulação laboratorial da imunoglobulina E.	45
Fundamentos do teste.	45
Procedimento técnico.	46
Operacionalização das variáveis.	49
Classificação do <i>status</i> alérgico.	49
Classificação do tabagismo materno.	50
Preparo dos valores de IgE para análise.	50
Processamento dos dados.	51
Análise estatística.	52
Ética.	53
RESULTADOS.	54
DISCUSSÃO.	74
CONCLUSÕES.	89
ABSTRACT.	90
ANEXO I.	92
ANEXO II.	94
ANEXO III.	95
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	96

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Associação entre peso e sexo dos recém-nascidos.	54
Tabela 2. Distribuição das mães conforme a faixa etária.	55
Tabela 3. Associação entre tabagismo materno, gravidez, e número de cigarros/dia....	56
Tabela 4. Evolução do tabagismo durante a gravidez em 132 mulheres fumantes.....	57
Tabela 5. Associação entre tabagismo materno, durante a gravidez e escolaridade.....	58
Tabela 6. Associação entre tabagismo materno, durante a gravidez e peso do RN.....	58
Tabela 7. Manifestações alérgicas maternas e paternas durante toda a vida e nos últimos doze meses.	59
Tabela 8. Prevalência dos <i>status</i> alérgicos materno e paterno.	60
Tabela 9. Distribuição das famílias por faixa de renda familiar em dólares americanos.....	60
Tabela 10. Valores de IgE relatados como média, mediana, epm e dp.	61
Tabela 11. Associação entre grupos de RN com IgE não detectada e peso dos mesmos.....	64
Tabela 12. Associação entre grupos de RN com IgE não detectada e tabagismo materno.....	64
Tabela 13. Análise de variância para LNIgE considerando como variáveis independentes tabagismo materno, e <i>status</i> alérgico materno e paterno.....	65

Tabela 14. Menores médias quadradas para LNIgE, distribuídas em diversos grupos, conforme as variáveis tabagismo materno, <i>status</i> alérgico materno e <i>status</i> alérgico paterno.....	66
Tabela 15. Análise classificatória múltipla da LNIgE vs. tabagismo materno.	68
Tabela 16. Contraste entre os valores de médias de IgE log-transformadas (LNIgE), segundo a influência do tabagismo materno.	68
Tabela 17. Análise classificatória múltipla da LNIgE vs. <i>status</i> alérgico materno.	70
Tabela 18. Contraste entre os valores de médias de IgE log-transformadas (LNIgE), segundo a influência do <i>status</i> alérgico materno.	70
Tabela 19. Análise classificatória múltipla da LNIgE vs. <i>status</i> alérgico paterno.	71
Tabela 20. Contraste entre os valores de médias de IgE log-transformadas (LNIgE), segundo a influência do <i>status</i> alérgico paterno.	72

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1. Histograma de distribuição dos valores naturais de IgE. 62
- Figura 2. Histograma de distribuição dos valores de IgE log-transformados (LNIgE) . 63
- Figura 3. Diagrama comparativo, demonstrando as diferenças entre as médias
de IgE log-transformadas (LNIgE), a partir do tabagismo materno. 69
- Figura 4. Diagrama comparativo, demonstrando as diferenças entre as médias
de IgE log-transformadas (LNIgE), a partir do *status* alérgico materno. 71
- Figura 5. Diagrama comparativo, demosntrando as diferenças entre as médias
de IgE log-transformadas (LNIgE), a partir do *status* alérgico materno 73

LISTA de ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

HCl	≡ Ácido clorídrico
ANOVA-M	≡ Análise de variância múltipla
cc	≡ Centímetro cúbico
SAM4	≡ Certamente alérgica
SAP4	≡ Certamente alérgico
X ²	≡ Chi quadrado
CFM	≡ Conselho Federal de Medicina
dp	≡ Desvio padrão
US\$	≡ Dólares norte americanos
EIA	≡ <i>Enzima Immuno Assay</i>
epm	≡ Erro padrão da média
EUA	≡ Estados Unidos da América do norte
TM1	≡ Ex-fumante
TM2	≡ Fumante de 1 a 5 cigarros por dia
TM3	≡ Fumante de 6 a 19 cigarros por dia
TM4	≡ Fumante de 20 ou mais cigarros po dia
g	≡ grama
°C	≡ Graus Celsius
HRPO	≡ <i>Horsehadish peroxidase</i>
IgE	≡ Imunoglobulina E
IC	≡ Intervalo de confiança
Log.	≡ Logaritmo
LN.	≡ Logaritmo neperiano ou natural
M	≡ Média aritimética
MG	≡ Média geométrica
μl	≡ Microlitro
ml	≡ Mililitro
nm	≡ Nanometro
SAM1	≡ Não alérgica
SAP1	≡ Não alérgico
TM0	≡ Não fumante

NV	≡ Nascidos vivos
p	≡ Nível de significância
N	≡ Número
OPD	≡ Orto-phenilenediamine
SAM2	≡ Possivelmente alérgica
SAP2	≡ Possivelmente alérgico
SAM3	≡ Provavelmente alérgica
SAP3	≡ Provavelmente alérgico
RN	≡ Recém-nascido
SAM	≡ <i>Status</i> alérgico materno
SAP	≡ <i>Status</i> alérgico paterno
TM	≡ Tabagismo materno
TM	≡ Tabagismo materno
Tab.	≡ Tabela
U.I.	≡ Unidades internacionais
UFSC	≡ Universidade Federal de Santa Catarina
LNIgE	≡ Valores de IgE log-transformados (logaritmo neperiano)
vs.	≡ <i>Versus</i>

RESUMO.

Objetivo: Analisar a influência do tabagismo materno nos níveis de IgE do sangue do cordão umbilical dos recém nascidos (RN).

Desenho: Estudo transversal, individual, contemporâneo, observacional e controlado.

Local: O estudo desenvolveu-se na Maternidade Escola da UFSC (Maternidade Carmela Dutra) em Florianópolis, Santa Catarina.

Sujeitos: Investigou-se 492 RN e respectivos pais e mães.

Métodos: Colheu-se sangue do cordão umbilical dos RN para análise laboratorial de imunoglobulina E, pela técnica de enzima imuno ensaio (ABBOTT IgE EIA). Foram entrevistados os pais e as mães sobre antecedentes alérgicos e dados sócio-econômicos. As mães foram também questionadas em relação ao uso de tabaco e fatores outros relativos à gravidez. Dos RN foram também colhidas as variáveis antropométricas. Para analisar a influência das três variáveis independentes (antecedentes alérgicos maternos, paternos e tabagismo materno), utilizamos o modelo

de análise de variância múltipla, através do *software Statgraf*. Admitiu-se significância estatística quando $p < 0,05$.

Resultados: Antecedentes alérgicos familiares foi mais freqüente entre as mães. Cento e trinta e duas (26,83%) mulheres eram fumantes antes de iniciar a gravidez, 93 (18,90%) continuaram fumantes durante a gravidez, e uma, não fumante, começou a fumar no terceiro trimestre. A distribuição por sexo entre os RN foi absolutamente igual. Não observamos associação entre antecedentes alérgicos paternos e IgE no cordão umbilical. Os RN de mães certamente alérgicas tiveram, em média, níveis de IgE mais elevados que aqueles de mães não alérgicas. Tabagismo materno foi o mais importante fator determinante de elevação dos níveis de IgE no cordão umbilical. Diminuir o número de cigarros/dia, durante a gravidez, não excluiu o efeito do tabaco sobre a IgE no cordão umbilical. Os RN de mães ex-fumantes apresentaram o mesmo comportamento daqueles de mães não fumantes, em relação à IgE.

Conclusões: Nossos resultados demonstraram que o tabagismo materno está associado a níveis elevados de IgE no sangue do cordão umbilical. A abolição do tabagismo durante a gravidez, permitiu observar a eliminação deste efeito.

1. INTRODUÇÃO.

Apesar das elevadas taxas de impostos que os governos impõem à indústria e ao comércio do tabaco, é evidente que as perdas sociais conseqüentes ao tabagismo, suplantam, sem sombra de dúvida, as eventuais vantagens advindas da aplicação dos recursos arrecadados através destes impostos. Na Califórnia (EUA), com o acréscimo de 25% aos custos em taxas sobre o comércio de tabaco, como fundo para pesquisa e intervenção no controle do tabagismo, observou-se discreta diminuição deste hábito.

Estudos recentes têm demonstrado o crescente aumento da prevalência das doenças relacionadas à poluição ambiental. Nos Estados Unidos da América do Norte e outras regiões do mundo, apesar de todo desenvolvimento científico aplicado à área médica, foi observado o aumento da morbidade e mortalidade da asma brônquica (PARKER *et al*, 1989; WEISS *et al*, 1992).

Nas últimas décadas, como resultado da necessidade de se integrar as mulheres à força de trabalho, principalmente nos períodos de guerra, as mesmas têm assumido hábitos até então considerados exclusivos do sexo masculino. Dentre estes hábitos, destaca-se o tabagismo.

Como consequência óbvia deste novo hábito feminino, tem se observado que o comportamento de muitas doenças, antes quase exclusivas do sexo masculino, vem se alterando, passando a acometer as mulheres em frequência dia a dia mais próxima àquela dos homens.

Vários estudos epidemiológicos demonstraram que, no mínimo, 1/3 das mulheres são ou foram fumantes e que durante o período gestacional apenas pequeno número delas abandona este vício (WINDSOR, 1986; BUTTLER, *et al.*, 1972). Das que deixam de fumar durante a gravidez, a maioria reinicia o vício após o parto (SEXTON *et al.*, 1985).

A consciência da comunidade mundial, relativa à questão ambiental, nunca esteve tão em evidência. Entretanto, esta mesma comunidade, esquece que o efeito dos produtos da combustão do tabaco, para o fumante, é várias vezes mais deletério ao organismo humano que as maiores taxas de poluição ambiental, registradas em grandes centros industriais.

Além dos produtos da combustão do tabaco, muitos outros componentes integrantes do meio ambiente e também diversas doenças infecciosas (Toxoplasmose, rubéola, AIDS e outras) ou não infecciosas podem atuar como elementos prejudiciais ao desenvolvimento fetal. A profilaxia de muitas destas condições ou até mesmo o seu reconhecimento pode não ser muito fácil, ou pelo menos necessitar de avaliação médica, inclusive com exames laboratoriais. Quanto ao tabagismo, o simples abandono deste vício, - atitude que não necessitaria de estímulos outros além da própria consciência das mulheres grávidas - resultaria em melhores condições de

desenvolvimento de seus filhos, diminuindo o risco de que os mesmos desenvolvam, no futuro, certas doenças de fundo alérgico, ou que tenham agravada a evolução de asma brônquica.

Fundamentado no amplo conhecimento científico produzido nas últimas décadas, é inquestionável que fatores ambientais têm relevante papel na patogênese de doenças alérgicas. Dentre estes fatores, o tabagismo materno durante a gravidez, tem expressiva importância.

Alguns estudos demonstraram a utilização de titulação da imunoglobulina E no sangue do cordão umbilical dos RN, com o propósito de avaliar o efeito do tabagismo materno sobre os mesmos, ainda no período gestacional. Estudos realizados na Suécia demonstraram que os filhos de mães fumantes apresentaram maiores níveis de IgE ao nascer e que estes RN com IgE elevada tinham maior chance de desenvolver alergias respiratórias (MAGNUSSON, 1986; CRONER *et al*, 1982).

Nenhum estudo semelhante foi realizado em nosso meio e nem mesmo se tem conhecimento de que o padrão comportamental dos RN, frente ao tabagismo materno, no hemisfério sul, mais especificamente no Brasil, é semelhante àquele observado no hemisfério norte.

É interessante observar que, no ambiente em que realizamos este estudo, o modo de viver em ambiente aberto (*outdoor*), naturalmente ventilado e geralmente ensolarado, condicionado pelo clima subtropical litorâneo, difere completamente daquele observado na Suécia e em outros países nórdicos, uma vez que, por

condições climáticas, o meio de convivência cotidiana é basicamente em ambiente fechado e artificialmente climatizado (*indoor*).

Identificar a possibilidade de o tabagismo materno influenciar os níveis séricos de IgE do cordão umbilical em nosso meio, a exemplo do que foi demonstrado na Suécia por Magnusson e Croner, o que caracterizaria a poluição do micro-ambiente intra-uterino, configura-se como a possível e a principal contribuição do presente estudo.

2. OBJETIVO

Determinar a influência do tabagismo materno sobre os níveis de imunoglobulina E no sangue do cordão umbilical de recém-nascidos humanos.

3. REVISÃO DA LITERATURA.

3.1. O tabagismo e a mulher.

Desde que a Baronesa de Dudevant, mais conhecida como George Sand, escritora francesa (1804 - 1876), tornou-se, de fato, a primeira mulher a vestir calças de homens e fumar em público, o tabagismo entre as mulheres tem se relacionado indelévelmente com a imagem de independência, modismo e sedução (ZIMMERMANN, 1993). Na virada do século o número de mulheres fumantes era pequeno. A partir de então, vem aumentando a prevalência deste hábito, alcançando 25% na segunda grande guerra, quando o tabagismo feminino representava a metade dos índices registrado entre os homens.

A aceitação do tabagismo pelas mulheres evoluiu por influências sociais e econômicas. O tabagismo tornou-se um símbolo de emancipação e provocação. Este simbolismo logo foi captado pela indústria do tabaco, que passou a utilizar amplamente a imagem da mulher emancipada, relacionada ao tabagismo, em grandes e caras campanhas publicitárias. Paralelo a este fenômeno, a indústria do tabaco lançou no mercado marcas de cigarro direcionados para o consumo feminino, sugerindo inclusive que as mulheres deveriam substituir doces, na dieta, por cigarros

com diversos e agradáveis sabores (ERNSTER, 1985), com a vantagem de não engordar.

A partir da década de 60, campanhas publicitárias específicas para a mulher adolescente levaram o incremento do consumo de cigarro nesta faixa populacional, alcançando cifras de vendas do produto em torno de 15 bilhões de dólares por ano, nos anos 73, 74 e 75. (PIERCE *et al*, 1994).

No período de 1965 até 1991, observou-se uma importante queda da prevalência do tabagismo no sexo masculino (51.9% para 28.1%), enquanto no sexo feminino a prevalência diminuiu apenas um terço (33.9% para 23.5%), segundo dados do *National Health Interview Surveys, 1965-1991. Data compiled by the office on smoking and Health, Centers for Disease Control and Prevention, 1993*. Se esta tendência se mantiver, já no início do próximo século, as prevalências de tabagismo entre os sexos serão equivalentes.

3.2. O tabagismo como fator causal de doenças.

O efeito tóxico dos derivados da combustão do tabaco, para a saúde humana, tem sido fartamente descrito na literatura médica, como fator causal no câncer de pulmão (DOLL & HILL, 1954; PRYOR, 1985), no enfisema pulmonar (JANNOFF, 1985), nas doenças vasculares ateromatosas (arteriosclerose) (MIGAS, 1988), entre outras. Hadler e Margolis relataram a diminuição da resposta imune pelo tabaco (HADLER & MARGOLIS, 1992).

outras. Hadler e Margolis relataram a diminuição da resposta imune pelo tabaco (HADLER & MARGOLIS, 1992).

A fumaça do cigarro contém milhares de elementos químicos, sendo três os mais conhecidos e estudados: alcatrão, monóxido de carbono e nicotina.

O alcatrão causa vários tipos de câncer, obstrui alvéolos pulmonares e atravessa a placenta; não foi comprovado seu efeito danoso sobre o feto. A nicotina é um estimulante que atravessa a placenta, eleva a frequência cardíaca e a pressão arterial. Reduz o fluxo útero-placentário, tendo, portanto, repercussão sobre o feto. O monóxido de carbono passa pelos alvéolos e entra na corrente sanguínea, onde se combina com a hemoglobina e forma a carboxihemoglobina, reduzindo assim o transporte de oxigênio e causando hipóxia no feto e na mãe (KELLY *et al*, 1984; HENNINGFIELD, 1988)

Os sintomas respiratórios, principalmente tosse, estão associados ao tabagismo. Esta associação é tanto mais evidente quanto menor for a idade do fumante e o tempo do hábito de fumar, o que certamente se deve ao fato de que o fumante de longa data, geralmente mais velho, acostuma-se à tosse, não mais a apercebendo, e não mais dela se queixando (BARBEE *et al*, 1991).

O efeito deletério do tabaco em mulheres jovens, diminuindo sensivelmente a capacidade funcional pulmonar, foi verificado por comparação com mulheres não fumantes (WOOLF & ZAMEL, 1980). Este efeito pode ser muito mais severo em indivíduos susceptíveis (JAAKKOLA *et al*, 1991).

3.3. O tabagismo, a mulher e a gravidez.

Nos Estados Unidos da América do norte proximadamente um terço das mulheres fuma enquanto grávidas (WINDSOR, 1986; BUTLER *et al*, 1972), e a maioria das que deixam o vício durante a gravidez, reinicia-o logo após o nascimento do filho (SEXTON *et al*, 1985).

Na Nova Zelândia, no início dos anos 90, pelo menos 30% das mulheres fumavam durante a gravidez (MITCHEL *et al*, 1992)

Na Finlândia, em 1966, 19,7% das mulheres que engravidaram eram fumantes e 5% deixaram de fumar até o segundo mês de gravidez (RANTAKALLIO, 1978)

No Brasil, os dados referentes ao período de abril a setembro de 1975, na cidade de São Paulo, em uma amostra de 475 grávidas, revelaram 27,9% de fumantes e 4,5% de ex-fumantes (CANDEIAS, 1979).

Pinheiro, em estudo realizado na cidade de Porto Alegre, com 1762 casos, verificou que 40,3% das mulheres fumavam durante a gravidez. Num subgrupo de 393 mulheres, nas quais se investigou o abandono do tabagismo durante a gravidez, identificou-se que 25% havia deixado de fumar (PINHEIRO, 1989).

Em estudo mais recente, não publicado, numa amostra de 171 parturientes da Maternidade Carmela Dutra em Florianópolis e do Hospital Homero de Miranda Gomes em São José, detectaram-se 35,1% de fumantes antes da gravidez e 27,1% de fumantes durante a gravidez (BRINCAS *et al*, 1990).

3.4. Tabagismo materno como fator de risco para as crianças.

Tabagismo materno, determinando tabagismo passivo na infância, foi relacionado com aumento da morbidade entre crianças, principalmente no campo bronco-pulmonar (WEITZMAN *et al*, 1990), e, neste contexto, os meninos, especialmente aqueles com história familiar de doenças alérgicas, são os mais severamente acometidos (MARTINEZ *et al*, 1988).

Quando analisado o tabagismo como fator de risco para abortamento espontâneo, no período de 74 a 76, em três hospitais de Manhattan (EUA), verificou-se que o tabagismo durante a gravidez participou como fator de risco, aumentando a chance de abortamento em 1,8 vezes (KLINE *et al*, 1977).

Quando o hábito de fumar persiste durante a gravidez, são observados efeitos sobre o desenvolvimento fetal, como menor peso ao nascer (KRAMER, 1987) e, adicionalmente, maior mortalidade neonatal e fetal tardia (BUTLER *et al*, 1972). Neste sentido, RONA e colaboradores constataram que a prematuridade está relacionada a doenças respiratória na infância, especialmente broncoespasmo (RONA *et al*, 1993).

A diminuição do consumo de cigarros durante a gravidez, embora não seja a estratégia ideal, parece amenizar os respectivos malefícios do tabaco, sobretudo a redução do peso ao nascer, enquanto o abandono pleno do hábito, neste período, leva à eliminação deste fator agressivo ao RN (LI *et al*, 1993).

Tabagismo materno durante a gravidez está também associado à maior morbidade de doenças pulmonares, principalmente aquelas acompanhadas de broncoespasmo. Entretanto, não só doenças orgânicas, mas também distúrbios comportamentais, entre crianças geradas neste contexto, podem ser verificados mais freqüentemente (WEIZTMAN *et al*, 1992).

Neddenriep e colaboradores concluíram que há comprometimento da função pulmonar no primeiro mês de vida do lactente, de mães fumantes e especulou que estas alterações podem ser devidas à modificações intra-útero na estrutura elástica dos pulmões (NEDDENRIEP *et al*, 1991).

Hanrahan e colaboradores sugerem que o fumo pré-natal diminui significativamente a função pulmonar ao nascer, efeito este mais proeminente para medidas de fluxo expiratório forçado (FEF) e, por inferência, sobre o diâmetro das vias aéreas (HANRAHAN *et al*, 1992).

Numa análise de 2.720 óbitos, dentre 305.730 nascidos vivos, no estado do Missouri, no período de 1979 a 1983, Malloy e colaboradores sugerem que as mortes por causa respiratória e por síndrome da morte súbita infantil devem estar relacionadas aos efeitos da exposição passiva da criança ao tabaco, após o nascimento. No estudo em referência, a análise estatística permitiu individualizar o efeito do tabagismo, mesmo após exclusão dos efeitos do baixo peso ao nascer, entre outros. (MALLOY *et al*, 1988).

No âmbito da cardiologia neonatal há também relato do maléfico efeito do tabagismo, havendo maior prevalência de doenças congênitas entre os filhos de mães fumantes, principalmente persistência do ductus arteriosus e tetralogia de Fallot (FEDRICK *et al*, 1971).

3.5. Asma: aspectos epidemiológicos.

Dentre as doenças prevalentes na infância, a asma é aquela que tem demonstrado perfil crescente em relação à morbidade e à mortalidade absoluta e relativa, mesmo em comunidades desenvolvidas (SEARS & BEAGLEROLE, 1987; BURNEY *et al*, 1990; HUNT *et al*, 1993).

Entre os asmáticos adultos, a incidência e a gravidade da doença são maiores nas mulheres que nos homens, na proporção de 3:1, o que sugere que alterações hormonais e bioquímicas, relacionadas ao sexo, possam tomar parte na fisiopatologia da asma (SKOBELOFF *et al*, 1992).

Estudo realizado no noroeste dos Estados Unidos da América do Norte (Washington e Oregon) revelou que a mortalidade por asma aumentou assustadoramente de 4,7/1000 para 12,0/1000, no período de 1977 a 1983, entre adultos com mais de 75 anos (PAULOZZI *et al*, 1986). Neste mesmo estudo, não se confirmou esta mesma tendência para os asmáticos mais jovens.

Michael Sly, revisando o tema, descreve semelhante fenômeno, mesmo quando todos os estados americanos são analisados em conjunto. Neste estudo é avaliado o efeito das revisões sobre o correto diagnóstico de asma (em 69 e 78) e concluiu o autor, que não se pode atribuir o incremento estatístico encontrado a eventual efeito provocado por estas revisões (SLY, 1989).

De forma semelhante, pesquisas realizadas nas décadas de 70 e 80, nas faixas etárias de 0 a 4 e 5 a 34 anos, revelaram crescentes índices de internação e permanência hospitalar e crescente mortalidade, respectivamente (GERGEN & WEISS, 1990; WEISS & WAGENER, 1990). Na faixa etária de 0 a 4 anos, foi mais marcante o aumento destes indicadores epidemiológicos entre meninos da raça negra (GERGEN & WEISS, 1990) e também nas demais minorias (MAK *et al*, 1982).

Na Inglaterra, no período de 1973 à 1986, aumentaram consideravelmente a morbidade e mortalidade da asma entre crianças dos 4 aos 12 anos, e, como nas citações anteriores, não se explica o fenômeno por modismos diagnósticos (BURNEY *et al*, 1990), os autores indo mais além, ao enfatizar a importância do entendimento da etiologia da asma para a eliminação das causas deste recente e preocupante aumento.

Também na Inglaterra, entrevistas realizadas com pais de 5.472 crianças na faixa dos 5 aos 17 anos, no ano de 1993, mostraram uma prevalência de asma entre 12,6% a 13,6%. A prevalência era maior no sexo masculino e esta diferença diminuía progressivamente com o aumento da idade (STRACHAN *et al*, 1994).

No Brasil, Pizzichini encontrou maior prevalência de asma no sexo feminino (69,7%) em relação ao masculino (30,2%), em um grupo de 43 pacientes adultos, que necessitaram tratamento hospitalar na cidade de Florianópolis (PIZZICHINI, 1993).

Entretanto, recente estudo de prevalência de asma e outras alergias no sul da China, revelou números muito menores que aqueles encontrados no ocidente ou na Nova Zelândia e Austrália, permitindo aos autores sugerirem que as diferenças regionais, mas também ambientais, tenham importância na prevalência das doenças estudadas (LEUNG & JENKINS, 1993; ZHONG, 1990).

3.6. Patogênese da asma: fatores ambientais e hereditários.

* A influência do tabagismo materno na maior incidência de asma em filhos de mulheres menos instruídas (menos que 12 anos de educação formal) tem sido relatada, principalmente se as mães consomem mais de 10 cigarros/dia. Dados do Centro Nacional de Estatística da Saúde dos Estados Unidos enfatizam a importância deste fenômeno, particularmente entre as minorias (MARTINEZ *et al*, 1992).

Sally Young e colaboradores estudaram a influência de antecedentes familiares de asma e tabagismo na broncorreatividade de crianças na idade pré-escolar e concluíram que estes fatores contribuem para elevar substancialmente, esta broncorreatividade, já em tenras idades (YOUNG *et al*, 1991).

*Tabagismo materno durante a gravidez foi associado a maior número de internações de crianças por doenças broncopulmonares, maior média de permanência hospitalar e maior mortalidade peri-natal, desde o vigésimo dia até o quinto ano de vida (RANTAKALLIO, 1978).

Taylor e Wadsworth, em análise prospectiva da primeira metade da década de 70, fazem a mesma afirmação, mas vão mais além, sugerindo que estes achados devem-se muito provavelmente ao efeito congênito, isto é, ao tabagismo durante o período gestacional, e menos possivelmente ao tabagismo materno após o nascimento (TAYLOR & WADSWORTH, 1987).

Entre adolescentes, também observou-se que a função pulmonar está comprometida, naqueles que convivem com parentes fumantes, e que a quantidade de cigarros, bem como outros fatores ambientais domésticos, devem participar da patogênese destes achados (LEBOWITZ & HOLBERG, 1988).

Fundamentado no amplo conhecimento científico produzido nas últimas décadas, é inquestionável que fatores ambientais têm importante papel na patogênese das doenças alérgicas. Dentre estes fatores, o tabagismo, objeto de análise no presente trabalho, parece ter expressiva importância. A busca científica do entendimento desta questão, procurando identificar seus possíveis mecanismos, tem apresentado interessantes constatações.

3.7. Influências transplacentárias do tabagismo.

A análise de fios de cabelo de puérperas e respectivos recém-natos, revelaram a estreita correlação entre a quantidade de nicotina e cotinina, e revelaram também correlação positiva com a quantidade de cigarros/dia consumidos pelas mães, demonstrando que estes derivados da combustão do tabaco, além de impregnarem os tecidos maternos, o fazem também em seus filhos (ELIOPOULOS *et al*, 1994).

Inalação de tabaco causa imunossupressão tanto *in vivo* quanto *in vitro* (HOLT & KEAST, 1977). Estes achados, tanto em animais de laboratório quanto em humanos, foram relatados em vários estudos (THOMAS *et al*, 1973; THOMAS *et al*, 1974; FINKLEA *et al*, 1971) (NOBLE & PENNY, 1975). No estudo de Paganelli e colaboradores, os autores assinalaram que o fumo, através dos produtos resultantes da combustão, atravessando a barreira placentária, teria um efeito supressor sobre a reprodução linfocitária; mas não foi observada influência sobre os níveis séricos de imunoglobulinas (IgG e IgM) (PAGANELLI *et al*, 1979).

A prevalência aumentada de doenças alérgicas e suas potenciais causas foi amplamente discutida, a partir de um encontro na Sardenha em 1990. Deste encontro, resultou um grupo de estudo que revisou exaustivamente a literatura correspondente. Com o Dr. Paul Burney como coordenador, foi publicado um artigo especial, em 1993, concluindo que há evidente consistência de que o tabagismo materno aumenta o risco para alergia persistente, e que este pode ser um dos motivos do aumento da prevalência das alergias (BURNEY *et al*, 1993)

3.8. Efeitos da inalação de fumaça sobre o epitélio brônquico.

Pesquisa em animais de laboratório (ovelhas), expostos à inalação de fumaça derivada do algodão, revelou uma injúria sobre o epitélio traqueal, caracterizada à microscopia eletrônica como uma descamação do epitélio ciliar. Estes efeitos eram observados já aos 30 minutos após a exposição à fumaça e não guardavam relação direta entre a dose e o efeito (ABDI *et al*, 1990). Também em ratos, expostos à fumaça do cigarro, observou-se aumento dos níveis séricos de IgE (ZETTERSTRÖM *et al*, 1985).

O epitélio ciliar brônquico é alvo experimental do efeito do tabaco, mais propriamente dos derivados da sua combustão. Na Pneumologia, vários estudos tem revelado semelhante efeito nos pacientes asmáticos, onde este epitélio figura fisiopatologicamente como alvo principal e possivelmente como agente desencadeador (MONTEFORT *et al*, 1992). Estudando mais profundamente a questão, estes mesmos autores, sugerem que as células ciliadas epiteliais, não se desgarrariam imediatamente da mucosa brônquica após um lesão, mas que, outros mecanismos além da citotoxicidade mediada pelos granulócitos devem causar o degarramento epitelial na asma, possivelmente mecanismos envolvendo a injúria seletiva ou redução da expressão de moléculas de adesão intraepitelial intercelular (MONTEFORT *et al*, 1993).

Em janeiro de 1991, no periódico *CHEST*, Barbee e colaboradores, relatam que infelizmente a influência dominante do tabagismo, como fator de risco para manifestações patológicas sobre as vias aéreas, torna obscura a influência de outros

fatores, que se mostram evidentes apenas quando o fator tabagismo é eliminado (BARBEE *et al*, 1991).

3.9. A imunoglobulina E.

A IgE foi primeiramente isolada nos anos 60, do soro de pacientes sensibilizados por pólenes de vegetais (ISHIZAKA *et al*, 1966) e também do soro de pacientes com mieloma múltiplo produtor de IgE (JOHANSSON *et al*, 1968). Embora a IgE seja produzida pelos plasmócitos, como o são as outras imunoglobulinas, sua concentração no soro humano é extremamente baixa, aumentando em média geométrica de 0,22 U.I./ml (uma U.I. = 2,4 ng) ao nascer até 20 U.I./ml (valor de adulto) aos 14 anos de idade (KJELLMAN *et al*, 1976).

A IgE tem a capacidade de ligar-se a receptores de mastócitos e basófilos. Esta propriedade e a subsequente ligação dos antígenos (alergenos) às moléculas de IgE, próximas, levam à liberação de histamina e outros mediadores solúveis e produzem os sintomas característicos de "alergias" (ISHIZAKA, 1981).

3.10. A IgE e as doenças alérgicas.

Há essencialmente uma relação linear entre o logaritmo dos níveis séricos de IgE e o percentual da população que é alérgico, conforme pode ser determinado por testes alérgicos cutâneos para pelo menos um alérgeno (HALONEN *et al*, 1982). Os

níveis séricos totais de IgE são de valor clínico na diferenciação de indivíduos alérgicos de pacientes não alérgicos com sintomas de espirros, sibilos e prurido (JOHANSSON, 1978).

Níveis de IgE significativamente aumentados são vistos na maioria dos pacientes com desordens, tais como rinite alérgica, asma extrínseca, urticária e eczema atópico (JOHANSSON, 1978; BERG & JOHANSSON, 1969; WITTIG *et al*, 1980; JOHANSSON, 1967; JUHLIN *et al*, 1969).

Os níveis de IgE são também úteis para pediatras, no cuidado e no acompanhamento de pacientes, uma vez que há evidência, de que níveis séricos elevados de IgE, em "crianças jovens", são preditivos de subsequente desenvolvimento de doenças alérgicas (KJELLMAN, 1976). Valores elevados de IgE são também comumente encontrados em doenças parasitárias (SAVANAT *et al*, 1977), bronquiolites e aspergilose broncopulmonar (PATTERSON *et al*, 1972), e imunodeficiência (Síndrome de Wiskott-Aldrich) (WALDMAN *et al*, 1972), síndrome de DiGeorge (KIKKAWA *et al*, 1973), síndrome de hiper-IgE (KIKKAWA *et al*, 1973; DONABEDIAN *et al*, 1982) e cirrose alcoólica (VIDAL *et al*, 1994).

Barbee e colaboradores descrevem, em determinada população de Tucson, Arizona (EUA), uma correlação entre os níveis séricos de IgE e idade, sexo e estado atópico (BARBEE *et al*, 1981).

3.11. A IgE como marcador de alergias.

A IgE tem sido relatada como marcador de atopia, principalmente broncoespasmo (DUFF *et al*, 1993; STEMPEL *et al*, 1980). O aumento de IgE específica em resposta a "alergenos domésticos" foi identificado em 69% das crianças asmáticas, contra 27% daquelas não asmáticas, em ambiente com elevado grau de exposição a estes alergenos (CALL *et al*, 1992), demonstrando a maior resposta das crianças asmáticas ao alergeno.

Burrows e colaboradores, em estudo publicado em 1989, relataram que a prevalência de asma estava intimamente relacionada com níveis séricos de IgE, padronizados de acordo com o sexo e a idade (BURROWS *et al*, 1989). Neste estudo, indivíduos com baixos níveis de IgE não apresentaram asma, enquanto 28% daqueles indivíduos com níveis elevados de IgE relataram ter a doença.

3.12. Fatores genéticos e ambientais na patogênese de alergias.

Fatores genéticos na alergia, que caracterizam a hereditariedade, foram revisados por Huang e Marsh. Estes autores, além da importância da hereditariedade, enfatizaram também o papel dos fatores ambientais neste processo (HUANG & MARSH, 1993). Croner & Kjellman foram mais além, relatando que influências ambientais após o nascimento podem ser mais importantes do que fatores genéticos na determinação de níveis de IgE nos adolescentes (CRONER & KJELLMAN, 1991).

Estudos genéticos têm consistentemente demonstrado a influência genética significativa no risco individual para doenças alérgicas. A influência genética tem variado nos diversos estudos, desde discreta até muito forte. Esta influência genética é provavelmente o resultado de múltiplos gens e se reflete na concentração sérica basal de IgE, tanto ao nascer, quanto ao longo da vida. O segundo maior mecanismo genético, envolvido na alergia humana, é a regulação da resposta pelos gens da resposta imune. O controle exato pelos gens da resposta imune tem sido difícil de demonstrar, em parte por causa dos múltiplos antígenos existentes na maioria dos alérgenos naturais (OWNBY, 1990; HOWELL, 1994; YOUNG, 1994; O'HEHIR & LAMB, 1992; BAZARAL *et al*, 1971; MOFFATT *et al*, 1992; COOKSON & HOPKIN, 1988).

A capacidade do feto humano de produzir IgE foi definitivamente relatada em 1973, em estudo no qual se utilizou fetos humanos, resultantes de abortos espontâneos ou terapêuticos. Este estudo definiu que pode ocorrer a síntese de IgE *in utero*, a partir do 11º mes, e que o feto é dotado, portanto, em termos de síntese desta imunoglobulina, com o potencial para desenvolver sensibilização ativa para antígenos, que possam atravessar a barreira materno-fetal (MILLER *et al*, 1973)

Desta forma, é importante considerar que os únicos agentes, que poderiam afetar o feto no útero materno, são aqueles capazes de passar da circulação materna para a fetal, através da placenta, incluindo entre estes algumas drogas, produtos derivados da combustão do tabaco e talvez alguns alimentos (OWNBY, 1990).

3.13. A IgE neonatal e seu valor preditivo para as doenças alérgicas.

Mesmo nas crianças, que passam assintomáticas durante toda a vida e sem história de doença atópica, a hiperreatividade brônquica parece estar intimamente relacionada a uma condição alérgica, como é refletida nos níveis séricos de IgE total (SEARS *et al*, 1991).

Alguns estudos têm utilizado a dosagem de IgE no sangue do cordão umbilical para avaliar o efeito do tabagismo materno, ainda no período gestacional, onde foram identificados maiores níveis de IgE nos filhos de mães fumantes, correlacionando estes elevados níveis de IgE com maior prevalência de doenças atópicas na infância (MAGNUSSON, 1986; CRONER *et al*, 1982). Estes mesmos estudos relataram também a importância da história familiar de doenças atópicas com maiores níveis de IgE e maior prevalência destas doenças na infância. Entretanto, quando se comparam a história familiar e os níveis de IgE no soro do cordão umbilical, este último mostrou melhor poder discriminatório para identificar o risco de desenvolvimento de alergias (KJELLMAN & CRONER, 1984).

Em 1980, foi publicado um estudo que revelou níveis maiores de IgE no cordão umbilical, quando as mães tinham níveis séricos de IgE > 100 U.I./ml. Este mesmo estudo mencionou que o uso de progesterona, no período gestacional, contribuiu para elevar os níveis de IgE e que tabagismo materno e uso de salbutamol, durante a gravidez, não influenciaram os resultados dos exames citados (MICHEL *et al*, 1980).

Em estudo publicado em 1991, Ownby e colaboradores, demonstraram não haver influência do tabagismo materno sobre os níveis de IgE de 144 RN de mães fumantes, quando comparados com 696 RN de mães não fumantes. Neste estudo, realizado na cidade de Detroit, em Michigan (EUA), o autor usou tanto a média geométrica dos valores de IgE quanto um ponto de corte ao nível de 0,56 U.I./ml, sendo que ambas as análises confirmaram estatisticamente a afirmação do autor (OWNBY *et al*, 1991).

Em publicação individual, no ano de 1992, Stefan Croner volta a reafirmar que, até aquela data, a determinação de IgE no cordão umbilical, em combinação com a história familiar, ainda é a melhor forma de identificar crianças para programas de estudos e prevenção de doenças alérgicas (CRONER, 1992).

É importante citar que, pelo menos um trabalho, se preocupou em relacionar os níveis de IgE no cordão umbilical com o tempo de gestação ao momento do parto. No estudo em referência, os autores descreveram que, entre os nascidos até a 36ª semana, não se detectou IgE, ocorrendo aumento do percentual de detecção de IgE, diretamente proporcional ao aumento do tempo de gestação (MICHEL *et al*, 1980). Neste estudo, foram considerados indetectáveis, níveis de IgE inferiores a 0,5 U.I./ml.

Recentemente, uma nova fronteira vem se abrindo à pesquisa científica, onde a observação de que a síntese aumentada de IgE, freqüentemente encontrada em eczema atópico, está associada à produção reduzida de interferon-gama (IFN- γ), após

estimulação mitogênica das células polimorfonucleadas do cordão umbilical (WARNER *et al*, 1994).

Martinez e colaboradores sugeriram que anormalidades da função pulmonar, no período pós-natal imediato, possam predizer quais crianças são de alto risco para sintomas respiratórios recorrentes no primeiro ano de vida (MARTINEZ *et al*, 1988). Continua sendo necessário verificar cientificamente se alguma interferência com crescimento e desenvolvimento das vias aéreas *in utero* ou predisposição genética possam vir a explicar estas observações (HELMS, 1994).

Fundamentados no farto reconhecimento dos malefícios do tabagismo para fumantes ativos, passivos e até mesmo para seres em desenvolvimento no interior do útero de mães fumantes, os médicos, principalmente pediatras, têm tentado dissuadir gestantes e mães de crianças com doenças pulmonares a abandonarem o hábito de fumar (FRANKLOWSKI *et al*, 1993).

O tabagismo, citado como a mais maléfica das epidemias evitáveis do século XX, mereceu uma edição completa do periódico *The Journal of the American Medical Association*, volume 71, número 8, publicada em 23 de fevereiro de 1994, onde são enfatizados aspectos diversos deste hábito, ou melhor vício, desde o contexto sócio-cultural até as estratégias e dificuldades encontradas para o seu abandono.

4. MATERIAL E MÉTODO.

4.1. Desenho do estudo.

4.1.1. Delineamento do estudo.

Este é um estudo transversal, individual, contemporâneo, observacional, controlado, que incluiu 492 recém natos (RN), mães e pais respectivos, nascidos na Maternidade Escola da Universidade Federal de Santa Catarina (Maternidade Carmela Dutra), no período de 03 de janeiro a 25 de fevereiro de 1994, na Cidade de Florianópolis, Santa Catarina, Brasil

4.1.2. População e amostra.

Na maternidade Carmela Dutra, no período de 03/01/94 à 25/02/94, nasceram 654 crianças vivas. Destes 654 nascidos vivos (NV), coletamos o sangue do cordão umbilical de 522 (79,81% dos NV). Destes 522 foram excluídos 30 casos, resultando,

portanto, em 492 (75,72% dos NV) conjuntos formados por RN, mães e pais, que constituem a amostra real deste estudo.

4.1.3. Sujeitos.

Para efeito de análise da influência do tabagismo materno sobre os níveis séricos de IgE no sangue do cordão umbilical, necessariamente deve-se relacionar o RN à mãe. Da mesma forma, é necessário associar os pais aos RN, quando se trata de estudar a influência de antecedentes alérgicos familiares sobre esta imunoglobulina. Portanto, a unidade utilizada foi o conjunto de recém nascidos, respectivos pais e mães.

4.1.3.1. Processo de inclusão e exclusão dos sujeitos.

Na Maternidade Carmela Dutra, em Florianópolis, nasceram 654 RN no período de realização da coleta de dados. Todos os RN, em tese, estavam incluídos no estudo. Iniciava-se o protocolo a partir da coleta de sangue do cordão do RN, quando então partíamos para a busca de dados destes RN e dos respectivos pais e mães.

A partir da coleta de uma amostra de sangue do cordão umbilical, identificada nominalmente pelo nome da mãe e pelo número do leito onde estava internada, era aberto um protocolo, com a identificação de todos os questionários com um número

de série (etiquetas gomadas impressas, geradas por computador), e também com o nome da mãe. Ao mesmo tempo era realizado um registro em livro, que continha todas estas informações.

Foram excluídos do estudo 16 casos por não conclusão do questionário paterno, 2 por não conclusão do questionário materno, 10 porque ocorreu hemólise na amostra de sangue coletada do RN, observada macroscopicamente, no momento da análise laboratorial e 2 outros, inicialmente classificados com nascidos vivos, que eram na verdade natimortos, resultando, portanto, 492 casos (75,22% do total de nascidos), que foi a amostra definitiva do estudo.

4.1.4. Coleta de dados.

Após o consentimento das puérperas, realizou-se entrevista interpessoal, objetivando preencher dois questionários: O primeiro que visava identificar os sinais e sintomas das mais diversas manifestações de doenças alérgicas (incluindo asma) (ANEXO I); e o segundo que tinha por objetivo se informar sobre o hábito de fumar (quantidade de cigarros/dia e tempo de uso do tabaco) e sobre dados sócio-demográficos, como renda familiar e nível de escolaridade em anos de estudo formal (ANEXO II).

As entrevistas foram realizadas sempre com as mães no período pós-parto, no mínimo quatro (4) horas após, quando o parto foi normal, ou no mínimo doze (12) horas após, quando o parto foi cesáreo.

Do prontuário dos RN foram colhidas informações referentes a sexo, cor, peso e comprimento.

Os pais foram igualmente questionados, objetivando identificar sinais e sintomas de doenças alérgicas e variáveis sócio-demográficas, a exemplo dos questionários maternos. Para o completo preenchimento dos questionário paternos, consideradas as dificuldades em encontrá-los, aproveitávamos três diferentes momentos para a aplicação dos questionários: enquanto aguardavam o parto; nos horários de visita às parturientes e seus filhos; e no momento de egressão da Maternidade, por ocasião da alta. Eventualmente, quando os pais não tinham sido encontrados e havia uma relação conjugal estável por mais de cinco (5) anos, os questionários paternos foram preenchidos com base nas informações fornecidas por suas respectivas companheiras, o que ocorreu em 46 (9,34%) casos.

O questionário sobre antecedentes alérgicos (ANEXO I), foi gentilmente cedido pelo Dr. Stephan Croner e adaptado às nossas necessidades.

Na coleta de dados (entrevistas interpessoais com pais e mães e pesquisa nos prontuários dos RN), foi utilizado o auxílio de cinco estudantes do último ano do curso de medicina, devidamente treinados para a aplicação dos questionários, bem como para a coleta de dados em prontuários dos RN e das puérperas. Neste sentido realizamos um estudo piloto, por período de vinte dias, no mês que antecedeu o início da pesquisa propriamente dita, com quarenta e cinco (45) casos.

Mais de 75% dos questionários foram aplicados pelo próprio autor e, naqueles aplicados pelos estudantes auxiliares, foi realizada auditoria aleatória em um de cada cinco questionários, para a constatação da veracidade das informações. Para este procedimento, o autor procedia o preenchimento de um novo questionário e confrontava os resultados deste questionário com aquele aplicado pelos estudantes.

4.1.5. Coleta e processamento do sangue.

O sangue do cordão umbilical era colhido, ainda durante o parto, no momento da secção e ligadura do cordão. Este sangue era acondicionado em tubos de ensaio estéreis de 10 ml e, com as precauções para manuseio de fluidos e secreções, colocado em geladeira, onde permanecia por 30 a 60 minutos.

Passado este período, o sangue era centrifugado a 2000 rotações por minuto, por cinco minutos. O soro era então separado em alíquotas de 1 a 3 ml e mantido congelado em temperatura de - 20 °C até a realização das titulações (determinação laboratorial de títulos de IgE).

O sangue coletado foi processado exclusivamente pelo autor e todos os exames de laboratório, para pesquisa de IgE, foram feitos por um único profissional (bioquímica - professora do Departamento de Análises Clínicas da UFSC), no Laboratório de Patologia Clínica do Hospital Universitário, onde se procurou atender às normas técnicas constantes do *kit* empregado.

4.1.6. Titulação laboratorial da Imunoglobulina E.

Para a execução dos testes, os soros foram, lentamente, descongelados até atingirem a temperatura ambiente.

Para a titulação da IgE sérica, foi utilizada a técnica de enzima imuno-ensaio para a determinação quantitativa de IgE do laboratório ABBOTT, Divisão Diagnóstica de Chicago, Estados Unidos da América do Norte (ABBOTT IgE EIA),.

Empregou-se um sistema semi-automatizado, composto de banho d'agua a 37 °C, (Soc. Fabre, São Paulo, Brasil), lavador de pérolas *QwickWash* (Abbott Laboratories, Chicago, EUA) e espectofotômetro *Quantum II - Dual Wavelength Analyser* (Abbott Laboratories, Chicago, EUA).

Fundamentos do teste.

No teste *ABBOTT IgE EIA*, pérolas, cobertas com anticorpo de coelhos anti-IgE humana, são incubadas com amostras (padrões, controles ou soros de pacientes). Durante esta incubação, a IgE presente nas amostras é ligada à fase sólida. Após aspiração do material não ligado e lavação das pérolas, estas são incubadas com anticorpo de cabra anti-IgE humana conjugada com HRPO que reage com a IgE do complexo anticorpo-IgE fixado na pérola.

A presença da enzima fixada na superfície da pérola é detectada pela incubação da pérola lavada com o substrato OPD contendo peróxido de hidrogênio.

Durante esta última incubação, uma cor amarelo-laranja se desenvolve na proporção da quantidade de IgE ligada ao anticorpo, que reveste a pérola. A reação enzimática é interrompida pela adição de ácido sulfúrico 1 normal.

A análise de absorção de valores padrões, controles e soros dos pacientes são obtidos espectrofotometricamente em um comprimento de onda de 492 nm.

Uma curva padrão é obtida pela demarcação dos valores de absorção (eixo de Y) contra a concentração correspondente do padrão (eixo de X). As concentrações de IgE do paciente e do controle, as quais correm concorrentemente com o padrão, podem então ser determinadas a partir da curva padrão.

Procedimento técnico.

Primeira incubação.

1. Pipetar 200 μ l da solução de diluente tampão para cada frasco de reação.
2. Adicionar 50 μ l de cada solução padrão, controles, espécime ou espécime diluído para a bandeja de reação adequada.
3. Adicionar uma pérola para cada frasco.
4. Selar (cobrir) o frasco. Agitar delicadamente para assegurar a cobertura completa da pérola, mistura da amostra e liberação de bolhas de ar.
5. Incubar por 30 ± 2 minutos em banho de água ($37 \pm 2^\circ\text{C}$).
6. Retirar o selo de cobertura do frasco. Lavar cada pérola por 3 minutos.

Segunda incubação.

7. Adicionar 200 µl de conjugado anti IgE marcado com a enzima em cada frasco de reação.
8. Aplicar nova cobertura selante. Agitar delicadamente.
9. Incubar por 30 ± 2 minutos em banho de água ($37 \pm 2^\circ\text{C}$).
10. Durante os últimos 5 a 10 minutos da incubação com o conjugado preparar a solução de substrato OPD.
11. Retirar o selo de cobertura do frasco. Lavar cada pérola por 3 minutos.

Desenvolvimento da cor.

12. Transferir imediatamente as pérolas para os tubos de ensaio EIA.
13. Adicionar 300 µl de solução de substrato OPD para cada tubo de ensaio EIA e para dois tubos vazios (calibrador de substrato).
14. Cobrir os tubos de ensaios e incubar por 30 ± 2 minutos à temperatura ambiente (15 a 30°C).
15. Adicionar 1.0 ml de solução de ácido sulfúrico 1 normal para cada tubo. Agitar para misturar.
16. Calibrar espectrofotômetro. Determinar absorção de padrões, controles e espécimes em análise a 492nm de comprimento de onda.

Reagentes de um kit ABBOTT IgE EIA, para 100 testes.

1. Cem (100) pérolas cobertas com anticorpo (coelho) para IgE humana.

2. Um (1) frasco (20 ml) de conjugado enzima IgE EIA. Anticorpo para IgE humana (cabra): peroxidase. Concentração mínima 0,05 µg/ml em solução salina com estabilizador de proteínas e agentes antimicrobianos.
- 3 - 7. Cinco (5) frascos (0,8 ml cada) de IgE humana com os respectivos padrões de: 0, 10, 40, 75 e 200 UI/ml em solução salina com estabilizadores de proteínas e agentes antimicrobianos.
8. Um (1) frasco (45 ml) solução tampão IgE EIA.
9. Um (1) frasco (10 pastilhas) de OPD (*o-phenylenediamine* • 2 HCl). 12,8 mg OPD/pastilha.
10. Um (1) frasco (55 ml) de diluente para OPD (*o-phenylenediamine* • 2 HCl). Tampão citrato-fosfato contendo 0,02% de peróxido de hidrogênio.
11. Um (1) frasco de solução de ácido sulfúrico 1 N.
12. Um (1) frasco (1 ml após reconstituição) de solução de IgE controle: 30 a 120 UI IgE/ml. Soro humano com agentes antimicrobianos.
13. Um (1) frasco de solução de reconstituição para IgE controle.

O *kit* ABBOTT IgE EIA contém material para a realização de 100 testes, dos quais cinco são utilizados para a marcação dos controles. São utilizados para cada bateria de testes, cinco controles, nas seguintes concentrações: 0,00, 10,00, 40,00, 75,00 e 200,00 U.I./ml. Para melhor aproveitamento do material, rodávamos cada bateria com o maior número de casos possível, geralmente 90 a 94, permitindo, além

deste aproveitamento, menor viés por eventuais diferenças de leituras nos diversos lotes empregados.

4.1.7. Operacionalização das variáveis.

4.1.7.1. Classificação do *status* alérgico.

Para análise dos antecedentes familiares de doenças alérgicas, classificamos o *status* alérgico, conforme sugerido por Carl Magnusson (MAGNUSSON, 1986). No artigo em pauta, foram considerados *certamente alérgicos*, aqueles indivíduos que durante a vida apresentaram inequívoca evidência de alergia, seja por manifestações clínicas cumulativas, seja por diagnóstico clínico e/ou laboratorial, constatado em consultas médicas; *provavelmente alérgicos*, aqueles que durante a vida apresentaram duas ou três manifestações alérgicas, mas faltando uma inequívoca prova destas alergias; *possivelmente alérgicos*, aqueles que durante a vida apresentaram manifestações vagas de doenças alérgicas, mas que poderiam, eventualmente, ser também sinais e/ou sintomas de outras doenças não alérgicas; e *não alérgicos*, aqueles que não manifestaram nenhum sintoma ou sinal de doenças alérgicas.

4.1.7.2. Classificação do tabagismo materno.

O tabagismo foi pesquisado, considerando o número de cigarros/dia e também a persistência do mesmo no início (primeiro trimestre) e no fim da gravidez (terceiro trimestre).

As mulheres sem história de tabagismo foram classificadas como não fumantes. As mães tabagistas que se abstiveram quando se iniciou a gravidez ou ainda no seu início, foram consideradas ex-fumantes. Para efeito de análise inferencial, classificamos ainda as mães fumantes, quanto ao número de cigarros/dia, em três níveis: de um (1) a cinco (5) cigarros/dia; de seis (6) a dezenove (19) cigarros/dia; vinte (20) ou mais cigarros/dia.

4.1.7.3. Preparo dos valores da IgE para análise.

A exemplo das demais imunoglobulinas, a IgE também se caracteriza por apresentar uma distribuição não normal, isto é não se distribui de forma gaussiana quando os valores de uma amostra são projetados em uma curva. É esperado que alguns valores muito elevados, comparados com a grande maioria dos casos, possam surgir. Afim de diminuir possíveis efeitos destes valores elevados em uma análise estatística/matemática, promovemos a transformação logarítmica, aplicando o logaritmo neperiano (logaritmo natural) a todos os valores inicialmente obtidos.

A aplicação logarítmica se justifica, na medida em que aproxima por uma função algébrica os valores extremos, permitindo melhor análise matemática e estatística, pois diminuiu ou anula a exagerada influência destes casos sobre os valores de média, não somente quando os grupos em análise são pequenos, mas principalmente porque transforma uma curva totalmente assimétrica em uma curva com características de normalidade, permitindo assim a análise estatística pelo método de análise de variância múltipla.

Em sessenta casos do estudo, a IgE não foi detectada até o limite de sensibilidade do teste empregado (0,01 U.I./ml). Como a transformação logarítmica impõe a existência de números reais diferentes de zero, adicionamos a todos os valores da amostra o menor número capaz de tornar estes casos diferentes de zero, isto é 0,01.

4.2. Processamento dos dados.

Os dados obtidos através das respostas dos questionários, das consultas aos prontuários, e dos testes laboratoriais foram processados por meio do *software Excel 4.0*. O texto final foi redigido no *software Word 6.0*. Para a operacionalização destes programas, utilizou-se microcomputador 486-DX.100.

4.3. Análise estatística.

O tamanho da amostra foi determinado considerando que os testes estatísticos seriam sobre médias. Para o planejamento, consideramos uma média de IgE no cordão umbilical esperada de 0,9 U.I./ml uma diferença de 0,15 par um nível de significância de 95%, de onde estimou-se uma amostra igual ou maior a 380 casos.

A análise descritiva foi usada para sumarizar as características clínicas e demográficas da amostra. Os dados dos grupos são relatados como média aritmética (M) \pm erro padrão da média (epm). Resultados das medidas de IgE (distribuição não normal) foram log-transformados e relatados como média. Análise de variância múltipla (ANOVA-M) através do *software Statgraf 6.01*, foi usada para verificar a significância dos efeitos de três variáveis independentes (tabagismo materno, alergia materna e alergia paterna) sobre os níveis de IgE no cordão umbilical. Teste *t* de *Student* no *software Excel 4.0*, foi empregado para verificar a influência do tabagismo materno sobre o peso dos RN, e para comparar os pesos dos RN nos quais a IgE foi ou não detectada. O teste do *Chi* quadrado, através do *software Epi-info 5.0*, foi utilizado para verificar a associação entre nível de escolaridade das mães e prevalência de tabagismo materno e também para verificar as diferenças de prevalência de alergias entre pais e mães. Foi aceito significância estatística ao nível de 5%.

4.4. Ética.

Antecedendo o estudo, solicitou-se à Comissão de Ética da Maternidade Carmela Dutra a análise do presente projeto de pesquisa, visando a autorização para aplicação dos questionários e inquéritos nosológicos, bem como para a coleta de sangue do cordão umbilical (ANEXO III). Durante todo o transcorrer da pesquisa, respeitaram-se os preceitos estabelecidos na declaração de Helsinque, revistos na 29ª Assembléia Mundial de Médicos em Tóquio (1975) e aceitos pelo Conselho Federal de Medicina, através da resolução Conselho Federal de Medicina (CFM) 1.098, de 30/6/83.

5. RESULTADOS.

No período de realização da coleta do material (03 de janeiro a 25 de fevereiro), nasceram vivos na Maternidade Escola da UFSC (Maternidade Carmela Dutra) 654 crianças, das quais 492 (75,23%) representam a amostra do estudo.

O peso médio dos RN foi de 3.200 g, com mínimo de 1250 g e máximo de 4870 g. No sexo masculino (246 casos), o peso médio foi de 3248 g, com mínimo de 1250 g e máximo de 4810 g. No sexo feminino (246 casos), o peso médio foi de 3151 g, com mínimo de 1410 g e máximo de 4870 g. (Tab. 1).

Tabela 1. Distribuição dos RN, conforme peso e sexo.

	Número	Média (\pm epm)	Mediana	d p
Masculino	246	3248 (\pm 34)	3270	530
Feminino	246	3151 (\pm 32)	3150	509
Total	492	3200 (\pm 24)	3205	521

Onde: epm \equiv Erro padrão da média, dp \equiv desvio padrão

Quatrocentos e treze (83,94%) mães eram brancas e 79 (16,05) de outra cor. A média de idade foi de 25 anos com uma variação de 13 a 46. A faixa de idade que mais concentrou mulheres, foi entre 20 e 24 anos com 150 (30,48%) delas. (Tab.2).

Das 492 mães, doze (2,44%) tinham quinze anos ou menos. Duas com treze anos, cinco com catorze anos e outras cinco com quinze anos.

Tabela 2. Distribuição das mães, conforme a faixa etária.

Faixas de idade	Número	Percentual
até 19 anos	92	18,69%
20 a 24 anos	150	30,48%
25 a 29 anos	124	25,20%
20 a 34 anos	88	17,88%
> 34 anos	38	7,72%
Total	492	100,00%

Trinta e cinco (7,11%) das mães tinham escolaridade maior que o nível médio, mas apenas vinte e duas (4,47%) tinham completado o curso superior.

Em relação à paridade, 197 (40,04%) das mulheres eram primíparas, 139 (28,25%) secundíparas, outras 110 (22,36%) tinham tido 3 ou quatro partos e apenas 46 (9,35%) eram múltíparas com mais de quatro partos.

Quatrocentos e dez (83,33%) pais eram brancos. A média de idade entre os pais era 29 anos, com variação de 16 a 66 anos. A média de escolaridade observada entre eles foi de 7 anos de estudo formal, com variação de zero a 21 anos. Quarenta e

cinco (9,14%) dos pais tinham estudado doze anos ou mais, mas apenas 34 (6,91%) deles tinham completado o curso superior.

Da amostra total (492 casos), 133 (27,03%) mulheres relataram ser fumantes. Destas 104 (21,13%) continuaram fumando durante a gravidez, mas somente 93 (18,90%) ainda fumavam durante o último trimestre. Uma das mulheres referiu haver iniciado o tabagismo a partir do quinto mês de gravidez, sem nunca tê-lo feito antes.

O consumo de cigarros/dia antes da gravidez, entre as 132 mulheres fumantes se distribuía da seguinte forma: 36 (27,27%) consumiam de 1 a 5 cigarros/dia; 47 (35,60%) consumiam de 6 a 19 cigarros/dia e 49 (37,12%) consumiam 20 ou mais cigarros/dia. No último trimestre, das 93 mulheres que continuaram fumando, 46 (49,46%) consumiam de 1 a 5 cigarros/dia, 28 (30,10%) consumiam de 6 a 19 cigarros/dia e 19 (20,43%) consumiam 20 ou mais cigarros/dia. (Tab.3).

Tabela 3. Associação entre tabagismo materno, período relativo à gravidez, e número de cigarros/dia.

Número de cig/dia	Antes da gravidez		Primeiro trimestre		Terceiro trimestre	
	N	(%)	N	(%)	N	(%)
1 a 15	36	(27,27)	49	(47,11)	46	(49,46)
6 a 19	47	(35,60)	30	(28,84)	28	(30,10)
20 ou mais	49	(37,12)	25	(24,03)	19	(20,43)
Total	132	(100,00)	104	(100,00)	93	(100,00)

Ao saber que estavam grávidas, muitas mulheres mudaram o hábito de fumar, abandonando, diminuindo ou mesmo aumentando o consumo de cigarros. Do período anterior à gravidez, para o terceiro trimestre da gravidez, das 132 tabagistas, 40 (30,30%) pararam de fumar, 49 (37,12%) diminuíram a quantidade de cigarros, 8 (6,06%) aumentaram o consumo de cigarros e 35 (26,51%) mantiveram a mesma quantidade de cigarros consumidos diariamente. (Tab.4.)

Tabela 4. Evolução do tabagismo em 132 mulheres, durante a gravidez.

Tabagismo	Parou	Diminuiu	Aumentou	Não mudou	Total
Número(%)	40(30,30)	49(37,12)	08(6,06)	35(26,51)	132(100)

Das 492 mulheres, apenas catorze (2,84%) referiram não ter consciência do possível efeito maléfico do fumo a seus filhos. Destas 14 mulheres, sete eram fumantes e cinco delas, de fato, continuaram consumindo o mesmo número de cigarros/dia.

Quando associamos tabagismo materno e nível de escolaridade materna, observamos que das 350 mulheres que estudaram apenas até a oitava série do primeiro grau, 74 (21,14%) eram fumantes, enquanto que das outras 142, que estudaram além da oitava série, 19 (13,38%) eram fumantes. Esta diferença, aparentemente importante, não foi estatisticamente significante (Tab. 5).

Tabela 5. Associação entre tabagismo materno e escolaridade materna.

Escolaridade/anos	Até 8 anos N(%)	Mais 8 anos N(%)	Total
Fumantes	74 (21,14)*	19 (13,38)	93
Não fumantes	276 (78,86)*	123 (86,62)	399
Total	350 (100,00)	142 (100,00)	492

* Teste de Mantel-Haenszel com correção de Yates. $X^2 = 3,48$, $p > 0,05$.

Considerando o tabagismo e o peso dos RN, verificamos que a média de peso dos filhos das 93 mães fumantes, foi de 3.095(± 59) gramas, enquanto o peso daqueles de mães não fumantes foi de 3.225(± 25) gramas. Esta diferença de 130 gramas foi estatisticamente significativa. (Tab. 6).

Tabela 6. Associação entre tabagismo materno, durante a gravidez, e peso do RN.

	Fumantes	Não fumantes	Total
Número	93	399	492
Peso dos RN(\pm epm)	3.095(± 59) g.*	3.225(± 25) g.*	3200(± 24) g.

Onde epm \equiv erro padrão da média

* $p < 0,05$ pelo teste t de Student não pareado, bicaudal.

Resultante da aplicação do questionário sobre manifestações alérgicas, encontramos 234 (47,56%) mulheres, que tinham apresentado alguma manifestação alérgica durante a vida, e 104 (21,14%), que apresentaram manifestações de doenças alérgicas, inclusive nos últimos doze meses.

A aplicação deste mesmo questionário para os homens, resultou em 161 (32,72%) que haviam tido alguma manifestação de alergias durante a vida e 88 (17,87%), com alergias manifestadas também nos últimos doze meses. Foi maior a prevalência destas manifestações nas mulheres que nos homens, tanto para as alergias manifestadas durante todo o período da vida quanto também àquelas manifestadas durante toda a vida, incluindo o período dos últimos doze meses (Tab. 7).

Tabela 7. Manifestações alérgicas maternas e paternas durante a vida e nos últimos 12 meses.

Manifestações Alérgicas		Durante a vida N (%)	No último ano N (%)
Maternas	Sim	234(47,56)	104(21,14)
	Não	258(52,44)	388(78,86)
Paternas	Sim	161(32,72)	88(17,86)
	Não	331(67,28)	404(82,11)

Classificando o *status* alérgico, conforme Magnusson (MAGNUSSON, 1986), obtivemos 46 (9,35%) mulheres *certamente alérgicas*, 92 (18,70%) *provavelmente alérgicas*, 96 (19,51%) *possivelmente alérgicas* e 258 (52,44%) sem nenhuma manifestação de doenças alérgicas, classificadas, portanto, como *não alérgicas*. Aplicando os mesmos critérios aos homens, encontramos 19 (3,86%) *certamente alérgicos*, 47 (9,55%) *provavelmente alérgicos*, 95 (19,31%) *possivelmente alérgicos* e 331 (67,28%) *não alérgicos*. (Tab. 8).

Tabela 8. Prevalência do *Status* alérgico materno e paterno.

<i>Status</i> alérgico	Mães N (%)	Pais N (%)
Certamente alérgico	46 (9,35)*	19 (3,86)*
Provavelmente alérgico	92 (18,70)#	47 (9,55)#
Possivelmente alérgico	96 (19,51)	95 (19,31)
Não alérgico	258 (52,44)	331 (67,28)
Total	492 (100,00)	492 (100,00)

Teste de Mantel-Haenszel com correção de Yates.

$$* X^2 = 11,14, p < 0,05 \quad \# X^2 = 16,22, p < 0,05$$

A renda familiar média verificada foi de US\$ 315,00, com uma variação entre US\$ 57,00 a US\$ 4.500,00. Duzentas e cinquenta e nove (52,64%) famílias informaram ter renda de até US\$ 200,00 enquanto apenas sessenta (12,19%) relataram obter renda superior a US\$ 500,00. (Tab. 9).

Tabela 9. Distribuição das família por faixa de renda familiar em dólares americanos (US\$)

US\$	até 100	100 a 200	201 a 300	301 a 500	501 a 1000	+1000	Total
Número	73	186	95	78	35	25	492
(%)	(14,83)	(37,80)	(19,31)	(15,85)	(7,12)	(5,08)	(100,00)

Considerando os valores de IgE ainda não log-transformados, a média foi de 1,36 U.I./ml, desvio padrão de 4,11 e erro padrão da média de 0,19. A mediana foi de 0,56 U.I./ml, com extremos de 0,00 a 51,90 U.I./ml.

Quando log-transformados, verificamos que a média dos valores de IgE passa a ser -0,89, o erro padrão da média 0,08 e o desvio padrão 1,76. Da mesma forma, a transformação nos apresenta o maior valor como +3,95 e o menor valor como -4,61 (Tab. 10).

Tabela 10. Valores de IgE relatados como média, \pm epm e dp.

	Média (\pm epm)	dp
IgE	1,36 (\pm 0,19)	4,11
Log IgE	-0,87 (\pm 0,08)	1,76

Onde: epm \equiv Erro padrão da média dp \equiv Desvio padrão

Em trezentos e quarenta e nove (70,93%) dos casos, os valores de IgE foram menores que 1,00 U.I./ml, em 428 (86,99%) menores que 2,00 U.I./ml e 473 (96,13%) estava situada numa faixa inferior a 5,00 U.I./ml. Em sessenta casos (12,19%), a IgE não foi detectada até o limite de sensibilidade do teste, isto é 0,01 U.I./ml, ficando estes com nível de IgE igual a zero. Observa-se, portanto, que a distribuição não obedece a uma curva gaussiana (Fig. 1).

Em apenas seis casos (1,22%) encontramos valores maiores que 10,00 U.I./ml (51,90 - 51,57 - 37,23 - 22,97 - 22,29 e 12,35), Nestes casos, os quatro maiores eram de RN de mães fumantes. O primeiro e o quinto, na ordem decrescente, eram de RN de mães consideradas alérgicas. Apenas no sexto caso (IgE = 12,35 U.I./ml) não identificamos nenhum dos fatores de risco estudados.

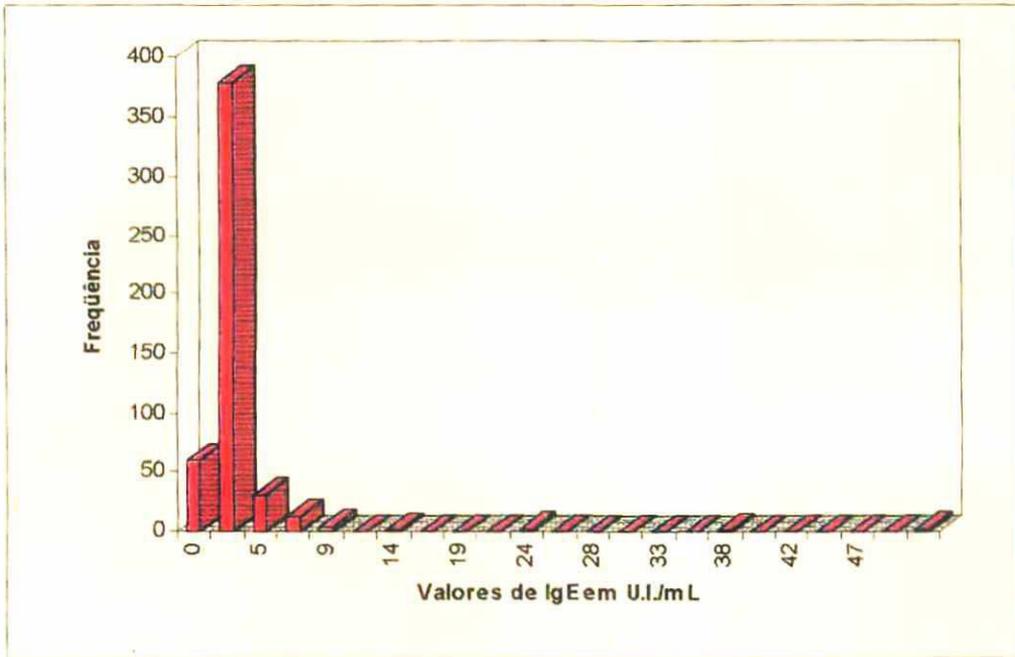


Figura 1. Histograma de distribuição dos valores naturais de IgE.

No histograma acima, observamos que na maioria dos casos, os valores de IgE estão distribuídos até o limite de 5,00 U.I./ml, como descrevemos anteriormente.

Realizando agora um novo histograma, projetando os valores log-transformados, observamos uma substancial alteração na curva de distribuição dos casos, onde passamos a ter uma curva praticamente normal, exceto pelo sessenta casos, nos quais não detectamos IgE até os níveis de sensibilidade do teste, que se situam à esquerda da curva, dando a aparência de uma curva bimodal (Fig. 2).

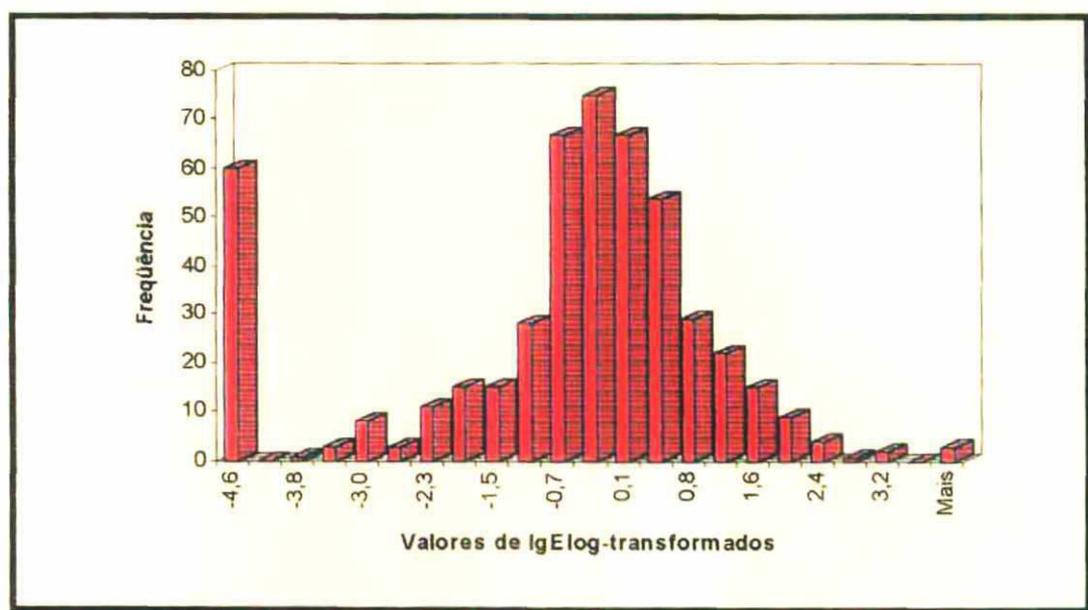


Figura 2. Histograma de distribuição dos valores de IgE log-transformados (LNIgE).

Esta curva bimodal exige, obrigatoriamente, uma análise que busque avaliar a homogeneidade ou não dos dois grandes grupos, a saber: um primeiro grupo, constituído pelos casos com IgE não detectada, e outro, composto por todos os demais casos. A análise específica desta questão, considerando cinco variáveis (tabagismo materno, alergia materna, alergia paterna, sexo e peso dos RN) e supondo-se o fundamento biológico como possível causa para este achado, não demonstrou qualquer influência dos antecedentes alérgicos familiares e do sexo dos RN.

A análise estatística revelou que os RN do grupo em que não se detectou IgE, tinham, em média, peso significativamente maior que daqueles do grupo com IgE maior que zero (Tab. 11).

Tabela 11. Associação entre grupo de RN com IgE não detectada e peso dos mesmos.

	IgE = Zero	IgE > Zero	Total
Número	60	432	492
Peso RN em g. (± epm) *	3340(± 25)	3181(± 59)	3200(± 24)

* $p < 0,05$ pelo teste t de Student não pareado, bicaudal.

De modo semelhante, no grupo de RN em que a IgE não foi detectada, a prevalência de tabagismo materno foi menor do que no grupo de RN com IgE detectada (6,67% e 20,60% respectivamente), sendo esta diferença também estatisticamente significativa (Tab. 12).

Tabela 12. Associação entre grupo de RN com IgE não detectada e tabagismo materno.

	IgE = Zero	IgE > Zero	Sub-total
Tab. materno Sim	4 (6,66%) *	89 (20,60%) *	93
Tab. materno Não	56 (93,33%)	343 (79,40%)	399
Total	60 100,00%)	432 (100,00%)	492

* $p < 0,05$ ($X^2 = 5,80$), Teste de Mantel-Haenszel com correção de Yates.

A partir desta análise inicial, partimos para o objetivo primeiro e fundamental do estudo, isto é, verificar a influência do tabagismo materno e dos antecedentes alérgicos maternos e paternos sobre os valores da imunoglobulina E, no sangue do cordão umbilical dos RN. Para este propósito, como referimos anteriormente, aplicamos o modelo de regressão múltipla, através da análise de variância múltipla,

considerando os valores de IgE, (log-transformados \equiv LN IgE) como a variável dependente, e tabagismo materno, alergia materna e paterna como variáveis independentes, construindo assim o seguinte modelo de análise (Tabela 13).

Tabela 13. Análise de variância para LN IgE, considerando tabagismo materno, *status* alérgico materno e *status* alérgico paterno como variáveis independentes.

Fonte de variação	Soma dos quadrados	Graus de liberdade	Média dos quadrados	F observado	p
TM.	104,68	4	26,17	9,03	0,0000
SAM.	37,21	3	12,40	4,28	0,0053
SAP.	12,16	3	4,05	1,40	0,2419

Onde TM. \equiv Tabagismo materno,

SAM. \equiv Status alérgico materno

SAP. \equiv Status alérgico paterno.

Na tabela acima, observamos que o modelo apresenta as três variáveis, demonstrando que a variável antecedentes alérgicos paternos não participa como fator que altera os níveis de IgE no cordão umbilical, enquanto tabagismo materno e antecedentes alérgicos maternos, os influenciam de modo significativo.

A seguir, passamos a apresentar os resultados de modo mais detalhado, considerando cada grupo de variáveis em particular. Dentro de cada grupo, há uma classificação, seja do *status* alérgico, para pais e mães, seja do *status* tabágico para as mães, o que muito interessa ao estudo. Estes subgrupos passam a representar o foco de observação dos resultados.

Para o melhor entendimento, a tabela 14 mostra como se distribuem as médias dos valores de IgE log transformados (LN IgE) nos diversos grupos, conforme as variáveis de interesse para análise estatística.

Tabela 14. Menores médias quadradas para LN IgE, distribuídos em diversos grupos, conforme as variáveis TM, SAM e SAP.

Grupos	Número	Média	Erro padrão	95% IC para média	
TM0 ≡ Mães não fumantes	359	-0,97	0,14	-1,25	-0,69
TM1 ≡ Mães ex-fumantes	40	-1,19	0,28	-1,75	-0,63
TM2 ≡ Mães fumantes 1 a 5 c/d	46	-0,14	0,26	-0,67	0,37
TM3 ≡ Mães fumantes 6 a 19 c/d	28	-0,11	0,34	-0,78	0,55
TM4 ≡ Mães fumantes + 19 c/d	19	0,95	0,41	0,14	1,76
Total	492	-0,29	0,16	-0,61	0,02
SAM1 ≡ Mães não alérgicas	258	-0,71	0,17	-1,06	-0,36
SAM2 ≡ Mães possiv/ alérgicas	96	-0,09	0,22	-0,54	0,36
SAM3 ≡ Mães provav/ alérgicas	92	-0,34	0,23	-0,79	0,10
SAM4 ≡ Mães certa/ alérgicas	46	-0,03	0,27	-0,57	0,50
Total	492	-0,29	0,16	-0,61	0,02
SAP1 ≡ Pais não alérgicos	331	-0,22	0,15	-0,52	0,06
SAP2 ≡ Pais possiv/ alérgicos	95	-0,27	0,20	-0,68	0,14
SAP3 ≡ Pais provav/ alérgicos	47	0,12	0,27	-0,41	0,66
SAP4 ≡ Pais certa/ alérgicos	19	-0,80	0,40	-1,59	-0,01
Total	492	-0,29	0,16	-0,61	0,02

Onde: TM ≡ Tabagismo materno, SAM ≡ Status alérgico materno, SAP ≡ Status alérgico paterno, IC ≡ Intervalo de confiança. e c/d ≡ cigarros/dia.

Quando analisamos, estatisticamente, a influência da quantidade de cigarros/dia consumidos durante a gravidez, sobre a diferença das médias de IgE log-transformadas (LNIgE) do RN, verificamos que os RN de mães que consumiam 20 ou mais cig/dia, apresentaram níveis de IgE superiores aqueles de todos os outros grupos. Os RN de mães que consumiam de 1 a 5 cig/dia ou de 6 a 19 cig/dia, também mostraram elevação dos valores médios de IgE, quando comparados aos RN de mulheres não fumantes ou ex-fumantes (Tabelas 15 e 16).

Talvez a constatação mais interessante, tenha sido de que os RN de mães que eram fumantes e que pararam de fumar durante a gravidez (ex-fumantes), não tendo consumido nenhum cigarro além do primeiro trimestre, comportaram-se exatamente como os RN de mães não fumantes, isto é, estes grupos tiveram valores de IgE estatisticamente semelhantes.

A análise estatística informatizada, por análise de variância múltipla, pelo *software Statgraphics (Statistical graphics system)*, produz também elementos gráficos e diagramas, que permitem uma observação mais nítida do fenômeno em análise.

No tabela 15, constatamos a homogeneidade ou não dos valores de IgE, bem como diferença entre as médias dos grupos. Nesta tabela, está em análise a variável tabagismo materno.

Observe-se que, na tabela a seguir, a apresentação dos resultados não segue obrigatoriamente à ordem do *status* tabágico, mas sim uma ordem crescente da média.

Nesta tabela 15, verifica-se então que os RN de mães ex-fumantes, apresentaram médias de IgE inferiores aqueles RN de mães não fumantes.

Tabela 15. Análise classificatória múltipla para LNIGe vs. Tabagismo materno.

Método: Menor diferença estatística.

Grupos	Número	Média da menor diferença significativa	Homogeneidade entre os grupos
1 ≡ Ex-fumante	40	-1,19	X
0 ≡ Não fumante	359	-0,97	X
2 ≡ Fumante 1 a 5	46	-0,14	X
3 ≡ Fumante 6 a 19	28	-0,11	X
4 ≡ Fumante 20 ou +	19	0,95	X

A partir da análise classificatória (quadro 8), representamos abaixo o contraste entre os valores de média de LNIGe, revelando as diferenças e suas respectivas significâncias estatística (Tab. 16).

Tabela 16. Contraste entre os valores de média de IgE log-transformados (LNIGe) segundo a influência do tabagismo materno.

Contraste	Diferença +/- limites		p
0 - 1 (Não fumante x ex-fumante)	0,21	0,56	NS
0 - 2 (Não fumante x fumante 1 a 5)	-0,82	0,53	p < 0,05
0 - 3 (Não fumante x fumante 6 a 19)	-0,86	0,65	p < 0,05
0 - 4 (Não fumante x fumante 20 ou +)	-1,93	0,79	p < 0,05
1 - 2 (Ex-fumante x fumante 1 a 5)	-1,04	0,73	p < 0,05
1 - 3 (Ex-fumante x fumante 6 a 19)	-1,07	0,83	p < 0,05
1 - 4 (Ex-fumante x fumante 20 ou +)	-2,14	0,94	p < 0,05
2 - 3 (Fumante 1 a 5 x fumante 6 a 19)	-0,03	0,80	NS
2 - 4 (Fumante 1 a 5 x fumante 20 ou +)	-1,10	0,91	p < 0,05
3 - 4 (Fumante 6 a 19 x fumante 20 ou +)	-1,07	0,99	p < 0,05

Nível de significância calculado pela análise de variância múltipla

(ANOVA-M), através modelo de regressão múltipla. NS = Não significante

A representação gráfica deste fenômeno, pode ser observada no diagrama a seguir (Figura 3).

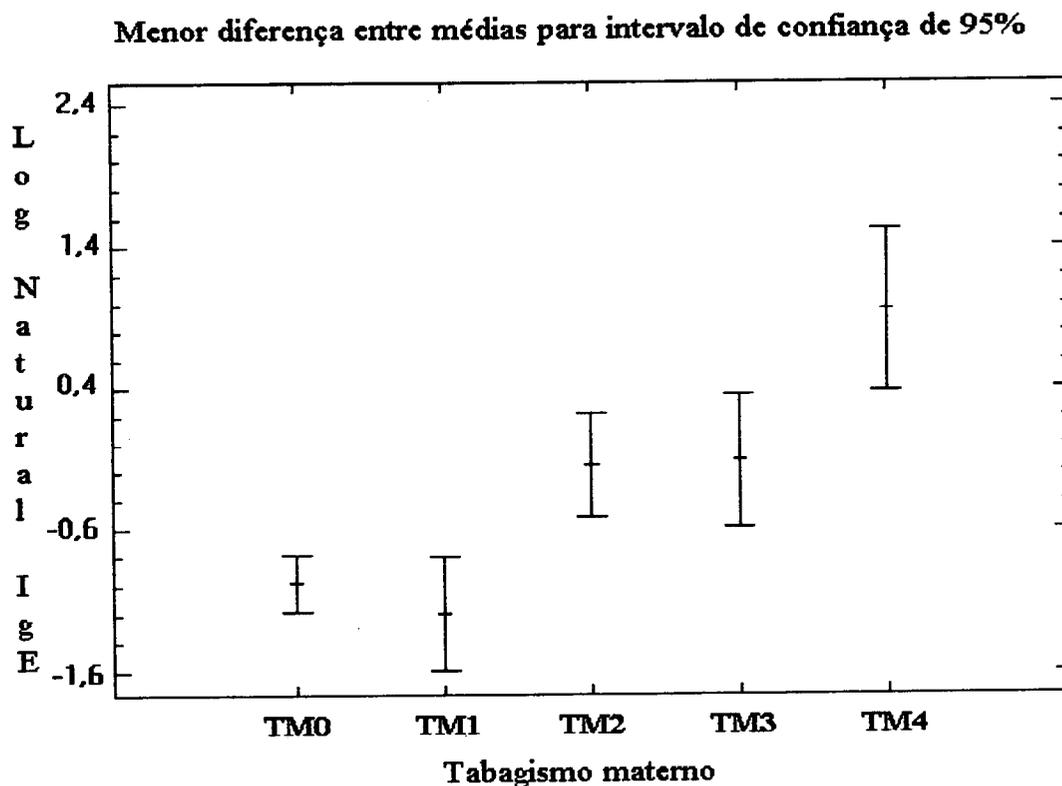


Figura 3. Diagrama comparativo, demonstrando as diferenças entre os valores das médias de IgE log-transformadas, a partir do tabagismo materno.

Quando passamos a considerar a variável *Status* alérgico materno, verificamos que os grupos *certamente e possivelmente alérgicas* influenciaram os níveis de IgE, de modo a aumentá-los. De forma surpreendente, o grupo *provavelmente alérgicas* não revelou este mesmo efeito. Neste último grupo, os valores de IgE foram estatisticamente semelhantes aos valores do grupo de mães *não alérgicas* (Tabelas 17 e 18).

A representação gráfica deste fenômeno, pode ser observada no diagrama a seguir (Figura 4).

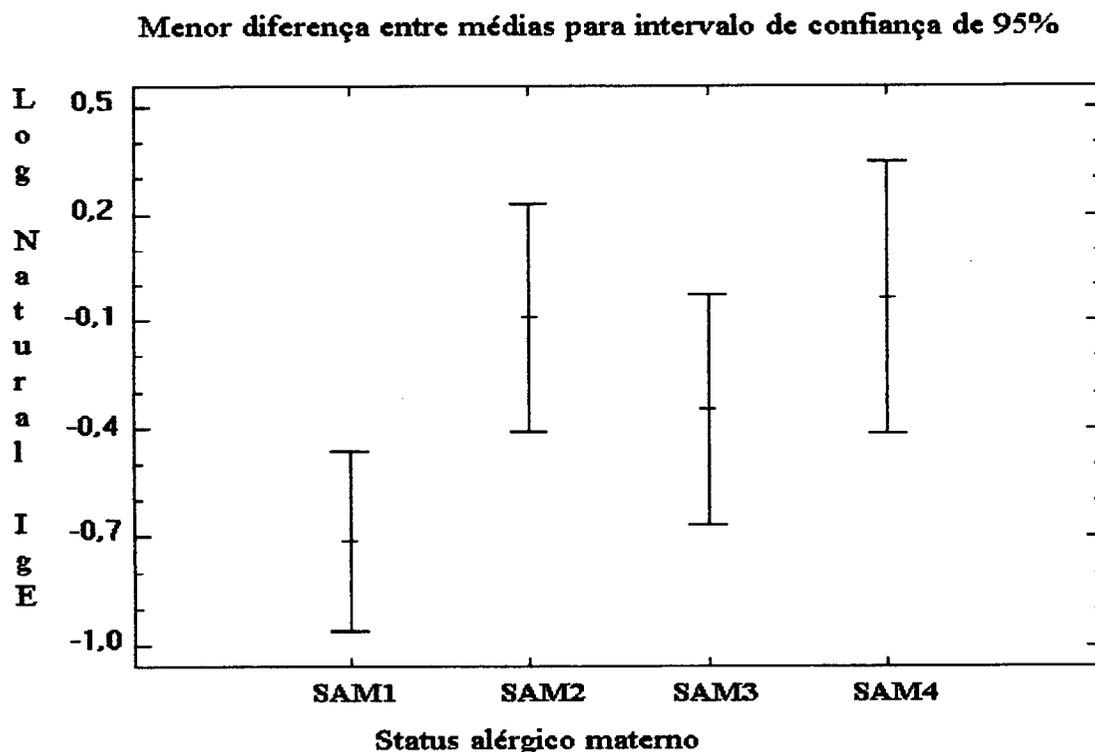


Tabela 19. Análise classificatória múltipla para LNigE vs *status* alérgico paterno.

Método: Menor diferença estatística

Grupos	Número	Média da menor diferença significativa	Homogeneidade entre os grupos
4 ≡ Certamente alérgico	19	-0.80	X
2 ≡ Possivelmente alérgico	95	-0,27	X X
1 ≡ Não alérgico	331	-0,22	X X
3 ≡ Provavelmente alérgico	47	0,12	X

Mais uma vez, é importante observar a não obediência da ordem classificatória do *status* alérgico, na apresentação dos resultados, nesta tabela 19.

A partir da tabela 19, representamos abaixo o contraste entre os valores de média de LNIgE, revelando as diferenças e a respectiva significância estatística destas diferenças. Diferente do que observamos em relação ao tabagismo materno e *status* alérgico materno, nenhuma diferença estatisticamente significativa, com fundamento biológico foi observada neste grupo. A diferença que se observa na tabela 19 entre os grupos *provavelmente e certamente alérgicos*, não tem consistência, na medida em que nestes grupos, deveria haver uma tendência em influenciar os níveis de IgE no mesmo sentido (Tab. 20).

Tabela 20. Contraste entre os valores de média de IgE log-transformados (LNIgE) segundo a influência do *status* alérgico paterno.

Contraste	Diferença + / - limites		p
1 - 2 (Não alérgico x possiv. alérgico)	0,04	0,39	NS
1 - 3 (Não alérgico x provav. alérgico)	-0,35	0,52	NS
1 - 4 (Não alérgico x certamente alérgico)	0,57	0,80	NS
2 - 3 (Possiv. alérgico x provav. alérgico)	-0,39	0,59	NS
2 - 4 (Possiv. alérgico x certamente alérgico)	0,53	0,85	NS
3 - 4 (Provav. alérgico x certamente alérgico)	0,92	0,91	p < 0,05

Nível de significância calculado pela análise de variância múltipla (ANOVA-M), através modelo de regressão múltipla. NS - Não significativa

A representação gráfica deste fenômeno, pode ser observada no diagrama a seguir (Figura 5).

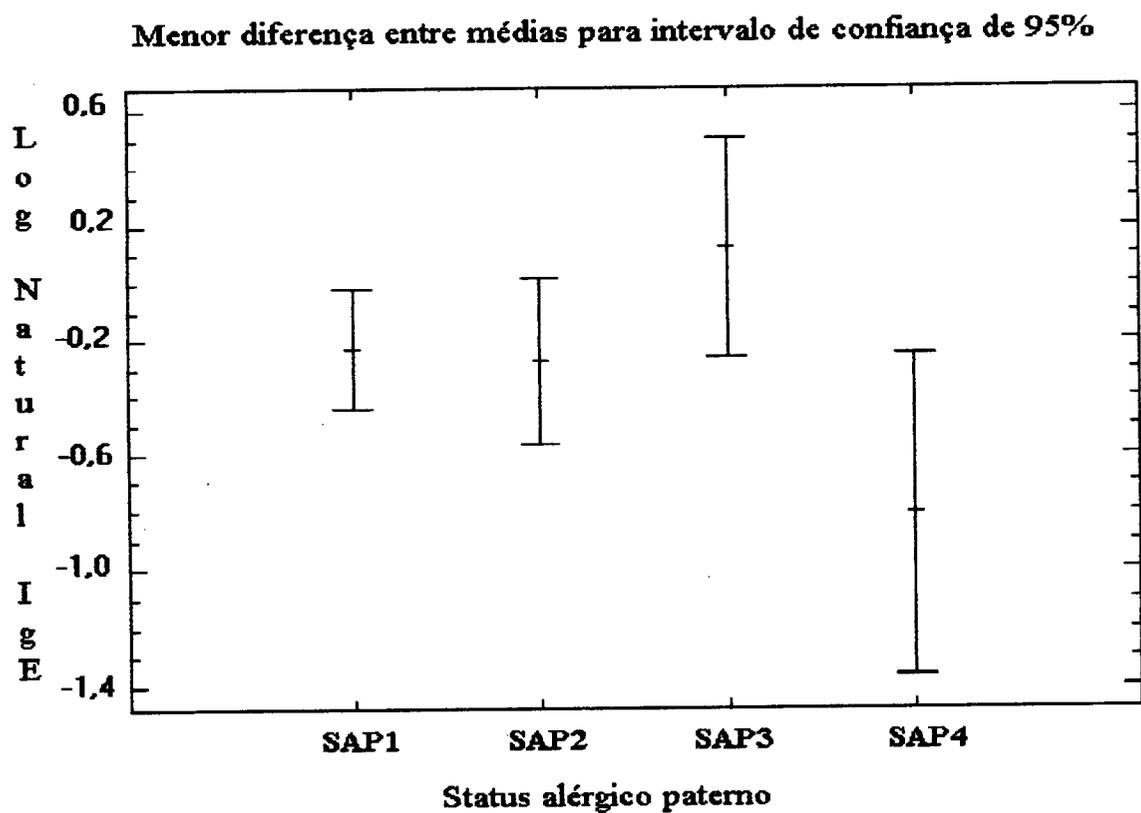


Figura 5. Diagrama comparativo, demonstrando as diferenças entre as médias de IgE log-transformadas, a partir do *status* alérgico paterno.

6. DISCUSSÃO.

A Declaração Universal dos Direitos Humanos, assim como estabeleceu que todo ser humano tem direito à vida, à liberdade e à segurança pessoal (art. III), também lhe atribuiu deveres para com a comunidade (art. XXIX).

Desta forma, quando aceitamos a premissa de que os direitos individuais vão até onde se iniciam os direitos de outrem, fica relativamente fácil entender que o modo de viver é dependente da nossa vontade, mas também da segurança alheia.

Esta filosófica introdução ao presente capítulo, não tem outro motivo senão deixar evidente que somos árdios defensores dos direitos e das garantias individuais e que, parodiando Voltaire, embora possamos discordar de muitos pensamentos e atitudes de nossos semelhantes, procuramos conviver com estas diferenças e, mais importante ainda, respeitá-las.

Um último ponto de vista a este respeito nos sentimos ainda na obrigação de mencionar, como profissionais da saúde: não aceitamos que tão indefesos seres, como os fetos humanos, na serena clausura do útero materno, sejam vítimas de evidente e

importante agressão, isto é, a exposição aos produtos da combustão do tabaco, como se numa câmara de gás estivessem.

A mulher grávida deveria considerar que, antes do seu direito ao tabagismo, está seu dever de propiciar as melhores condições ao desenvolvimento do concepto, pois é certo que, ao continuar fumando, está lhe criando condições desfavoráveis.

Nesta dissertação, através das evidências encontradas em um estudo transversal, individual, contemporâneo, observacional, controlado, que incluiu 492 RN, respectivos pais e mães, pretendemos sustentar o que afirmamos e demonstrar, cientificamente, no contexto epidemiológico em que se estruturou a pesquisa, uma realidade até então não publicada no Brasil.

Nos resultados apresentados, aquelas variáveis, que caracterizam sócio-econômicamente nossa amostra, revelam a triste realidade, de que há muito já se tem consciência, do baixíssimo padrão intelectual e econômico, em que se encontra nossa comunidade. Assim, vejamos:

1. Renda familiar média de trezentos e quinze dólares americanos (US\$ 315,00); 71,95% das famílias com renda até trezentos dólares americanos (US\$ 300,00) e apenas 5,08% com renda familiar mensal superior a mil dólares americanos (US\$ 1000,00);

2. Trinta e cinco (7,11%) das 492 mães tinham progredido no estudo além do segundo grau, mas apenas 22 (4,47%) tinham completado algum curso superior. Entre

os homens, a realidade não era diferente. Quarenta e cinco (9,14%) estudaram além do segundo grau, mas apenas 34 (6,91%) completaram algum curso superior.

Esta deplorável condição sócio-econômica, embora se tratando de amostra da Região Sul ("sul maravilha"), revela uma característica que, certamente, torna nosso estudo diferente de qualquer outro proveniente do hemisfério norte, ou de algum país desenvolvido do hemisfério sul.

As primíparas representaram 40,04% , as secundíparas 28,25%. Apenas um pequeno grupo de 46 (9,35%) da 492 mulheres eram múltiparas com mais de quatro filhos.

Estes números, embora ainda elevados, certamente expressam uma queda na taxa de natalidade e, conseqüentemente, no número de filhos por família no Brasil, quando comparados com estatísticas mais antigas (PINHEIRO, 1989).

Conforme explicitamos nos capítulos anteriores, o desenho do estudo em pauta objetiva permitir a análise dos efeitos do tabagismo materno sobre a imunoglobulina E no cordão umbilical dos recém-nascidos. Entretanto, por uma constatação biológica óbvia, é imperioso considerar também a hereditariedade como uma variável na determinação da mesma IgE.

Para identificarmos esta condição alérgica familiar, seja das mães ou dos pais, empregamos um questionário, cedido pelo Dr. Stefan Croner. Este questionário foi aplicado pelo citado autor em estudo epidemiológico prospectivo, que procurava estabelecer a prevalência de doenças alérgicas em 1.654 crianças (CRONER & .

KJELLMAN, 1991). No estudo em questão, o autor concluiu pela validade do questionário, em investigações epidemiológicas sobre doenças alérgicas.

Diferente daquele estudo em que o questionário foi respondido pelos pais das crianças à distância do pesquisador, em nosso trabalho as entrevistas foram realizadas de modo interpessoal. Esta forma, embora muito mais laboriosa, permite maior contato com o entrevistado e melhor esclarecimento das questões duvidosas, ressaltando-se, evidentemente, o devido cuidado em não sugestioná-lo. (CUMMINGS *et al*, 1988)

Em nosso estudo, 234 das 492 mães (47,56%) apresentaram alguma manifestação de doenças alérgicas, contra 161 de 492 pais (32,72%). Estas manifestações, dependendo de sua intensidade, frequência e cumulatividade, resultaram numa classificação, que revelou 46 (9,35%) e 92 (18,70%) mães *certamente e provavelmente alérgicas*, de modo respectivo. Entre os homens, encontramos apenas 19 (3,86%) e 47 (9,55%), *certamente e provavelmente alérgicos*, de modo respectivo.

Alguns trabalhos (MAGNUSSON, 1986; KJELLMAN, 1976), para efeito de análise, consideram estes dois padrões (*certamente e provavelmente alérgicos*), como aqueles que seriam de fato alérgicos. Se assim os considerarmos, teremos 138 (28,05%) mães alérgicas, contra apenas 66 (13,41%) pais alérgicos. Seguindo estes mesmos critérios, Magnusson encontrou, em estudo semelhante ao nosso, realizado

na Suécia, 27,4% de mulheres alérgicas e 23,7% de homens alérgicos (MAGNUSSON, 1986).

A literatura médica não é absolutamente precisa em relação à prevalência de doenças alérgicas. Estima-se que cinquenta milhões de americanos (aproximadamente 20%) apresentem doenças alérgicas. Nove milhões (4%) sofreriam de asma, 25 a 30 milhões (11%) de rinite alérgica e doze milhões (5%) de outras doenças alérgicas (SALVAGGIO, 1992).

Especificamente em relação à asma, as estatísticas variam de 2%, nas terras altas da Inglaterra (*Highlands*), até 17%, na Nova Zelândia (WOOLCOCK *et al*, 1981; WOOLCOCK, 1986).

Nos Estados Unidos da América do Norte, a prevalência de asma pode variar de 8,5% em Tucson, no Arizona, a 3,1% nas demais regiões do país (WOOLCOCK, 1986).

Portanto, esta maior prevalência, estatisticamente significativa, de alergias entre homens e mulheres em nossa amostra, pode representar uma tendência natural, pois outros estudos mostram esta diferença, entre os sexos, para doenças alérgicas (SKOBELOFF *et al*, 1992) ou, mais especificamente, para asma em adultos (PIZZICHINI, 1993). Todavia, é importante, considerar um eventual subdimensionamento da alergia entre os homens, uma vez que a grande maioria é constituída por trabalhadores braçais, os quais exercem muitas vezes sua atividade produtiva em condições de absoluto desacordo com as consideradas razoáveis, não

tendo condições sócio-culturais para identificar ou mesmo importar-se com pequenas manifestações de doenças alérgicas, que não lhes impusessem risco de vida, pois, para muitos, o mais importante é sobreviver e ausências ao trabalho, afim de procurar assistência médica, pode acarretar a perda do emprego.

Este achado, de um possível subdimensionamento da alergia paterna, poderia eventualmente representar uma limitação às conclusões do presente estudo.

Quanto às mulheres, na grande maioria trabalhadoras exclusivas no ambiente doméstico, não estariam submetidas às mesmas condições limitantes dos seus companheiros.

Em relação ao tabagismo materno, verificamos que, entre as 492 mulheres, 132 (26,82%) eram fumantes, antes de iniciar a gravidez. Estes achados, felizmente, estão abaixo daqueles citados na literatura médica, mundial ou nacional (WINDSOR, 1986; BUTLER *et al*, 1972; PINHEIRO, 1989; CANDEIAS, 1979), seguindo, portanto, uma tendência universal, qual seja a da diminuição do tabagismo em todas as classes sociais. Um único artigo, pesquisado na Finlândia, em 1965, apresenta taxas de tabagismo materno na gravidez inferiores aos 20%, próximos dos nossos números (RANTAKALLIO, 1979).

Ao saberem que estavam grávidas, 93 mulheres continuaram com o tabagismo (70,45% do total de 132). Isto quer dizer que 30% das fumantes deixaram de fumar, após o início da gravidez. Este achado está de acordo com a literatura médica, que

cita uma taxa de abandono do tabagismo, na gravidez, de 25 a 40% (WINDSOR, 1986; BUTLER *et al*, 1972; PINHEIRO, 1989; MITCHEL *et al*, 1992).

Antes da gravidez, 49 (37,12%) das fumantes consumiam 20 ou mais cigarros/dia e, ao final da gravidez, apenas 19 (14,39%) permaneceram com esta elevada taxa de consumo. Conforme informação das próprias mulheres, a maioria de 97,15% tinha consciência do potencial efeito prejudicial do tabagismo aos RN, logo é fácil de entender esta mudança de comportamento. Não encontramos na literatura informação que permitisse o confronto com estes últimos achados.

É fato notório e exaustivamente publicado, que o tabagismo influencia o peso ao nascer (SIMPSON, 1957; COMSTOCK & SHAH, 1971; KELLY *et al*, 1984; PINHEIRO, 1989). Também em nosso estudo, verificamos que o peso dos RN de mães fumantes foi, em média, 130 gramas inferior aos RN controles de mães não fumantes. Esta diferença foi estatisticamente significativa, o que confirma uma vez mais este efeito do tabagismo sobre o peso do RN.

Apesar de uma aparente diferença percentual entre as fumantes com escolaridade igual ou além do primeiro grau (oitava série do primeiro grau), nenhuma correlação estatística, entre tabagismo materno e nível de escolaridade das mães, foi encontrada.

Feitas estas considerações iniciais, passamos agora a discutir detalhadamente a influência das variáveis sobre os níveis de IgE no cordão umbilical. Antes, porém,

faremos algumas observações quanto a distribuição desta imunoglobulina nos RN de nossa amostra.

A IgE é a imunoglobulina que apresenta menores cifras séricas em humanos adultos totalizando apenas 0,004% das imunoglobulinas (GOODMAN, 1991). Esta condição se manifesta de modo semelhante nos RN.

Em 60 (12,19%) casos de nossa amostra, a IgE não foi detectada até o limite de 0,01 U.I./ml, em 218 (44,30%) encontramos níveis séricos inferiores a 0,50 U.I./ml e em 131 (26,50%) os níveis de IgE estavam situados entre 0,51 U.I./ml até 2,00 U.I./ml. Apenas 64 (13,00%) dos casos tinham IgE igual ou maior que 2,00 U.I./ml e 19 (3,86%) apresentaram IgE acima de 4,99 U.I./ml. Estas cifras demonstram o quanto a curva de distribuição de IgE, em nossa amostra, é anormal, isto é desviada para a esquerda, em direção ao zero, como pode ser visto no primeiro diagrama (Figura 1), antes da transformação logarítmica. Este achado é concordante com os da literatura (CRONER *et al*, 1982).

Outra consideração pertinente a este achado de muitos casos com IgE indetectável e outros tantos com valores muito baixos, deve-se talvez aos indivíduos referidos como IgE *non-responders* (BURNEY *et al*, 1993). No artigo mencionado, os autores classificam como IgE *responders* os que apresentam níveis de IgE total elevada e nos quais doenças alérgicas são mais comuns do que naqueles IgE *non-responders*.

Vários autores (MAGNUSSON, 1986; MICHEL *et al*, 1980; KJELLMAN, 1976; KJELLMAN & CRONER, 1984) trabalharam com estudos prospectivos, procurando identificar um ponto de corte (*cut off*) para a IgE no cordão umbilical, que estivesse relacionada com maior risco para doenças alérgicas na vida das crianças. Vários pontos de corte são sugeridos: 0,5 U.I./ml, 0,6 U.I./ml, 0,9 U.I./ml, 1,2 U.I./ml e 1,3 U.I./ml.

No presente estudo, optamos por não trabalhar com ponto de corte, mas com médias log-transformadas, uma vez que não fizemos acompanhamento das crianças e pretendemos tão somente verificar a influência de certas variáveis sobre os níveis séricos de IgE, no sangue do cordão umbilical.

Após aplicado o logaritmo neperiano a todos os valores de IgE, identificamos uma curva (Figura 2) com características de normalidade, revelando, entretanto, um padrão bimodal, em consequência da elevada frequência de casos com IgE não detectada.

Estudando a influência de diversas variáveis sobre este fenômeno, apenas dois fatores mostraram diferença estatística: 1. o tabagismo materno foi menos freqüente no grupo de mães em cujos RN o exame laboratorial não detectou IgE: 2. o peso dos RN neste grupo de IgE não detectável era maior que naqueles com IgE detectável.

A discussão deste achado deve necessariamente passar por uma prévia reflexão, que nos leva a acreditar que, de fato, o tabagismo materno é o fator que diferencia os dois grupos, pois esta é a verdade biológica, amplamente divulgada

(KJELLMAN, 1976; CRONER *et al*, 1982; KJELLMAN & CONER, 1984; MAGNUSSON, 1986).

Em relação ao achado de maior peso, naquele grupo de RN nos quais não detectamos IgE, é mais prudente fazermos uma prévia associação com uma outra verdade: o tabagismo materno diminui o peso dos RN, como já foi demonstrado neste estudo e amplamente referenciado. Como tabagismo materno foi mais freqüente no grupo de RN com IgE detectada, é mais adequado afirmar, que neste grupo, também o peso destes RN sofreu o efeito do tabagismo materno. Portanto, esta diferença detectada no peso dos RN, é uma consequência, e não uma causa.

Deve-se considerar ainda, que esta bi-modalidade da curva, poderia eventualmente ser apenas um artefato, consequente à limitação da sensibilidade do teste, uma vez que este não pode discriminar diferenças inferiores a 0,01 U.I./ml

Em relação ao fato de que em seis casos os valores de IgE foram muito altos (acima de 9,99 U.I./ml), achado também relatado por outros autores (CRONER *et al*, 1982), vale lembrar que, em nossos casos, apenas um deles, com IgE igual a 12,35 U.I./ml, não estava presente qualquer variável de risco. Os outros cinco casos eram ou de RN de mães fumantes ou de RN de mães com antecedentes alérgicos. Em um caso, a mãe era fumante e alérgica.

Alguns autores referem a preocupação da contaminação do sangue do RN com o sangue materno no momento do parto (KJELLMAN & CRONER, 1984; ARSHAD *et al*, 1993; O'CONNOR *et al*, 1984), determinando valores elevados de IgE, por

contribuição materna. Isto poderia ocorrer, na frequência de 3 a 8%, e seria possível afastar os casos contaminados, através da titulação no mesmo sangue de imunoglobulina A (IgA). Caso fosse detectado IgA em níveis acima de 10mg/l, a possibilidade de contaminação da amostra com o sangue materno seria muito elevada (ARSHAD *et al*, 1993).

Entrando, por fim, na análise do objetivo primordial do estudo, nos defrontamos com os resultados da tabela 13, os quais, de forma indubitável, nos revelam, entre as variáveis em estudo, duas delas: 1^a- tabagismo materno e antecedentes alérgicos maternos foram determinantes de elevação dos níveis séricos de IgE; 2^a- a variável antecedentes alérgicos paternos não determinou alterações nos níveis de IgE. Estes achados estão de acordo com a literatura (KJELLMAN, 1976; CRONER *et al*, 1982; KJELLMAN & CONER, 1984; MAGNUSSON, 1986, ARSHAD *et al*, 1993). Alguns estudos contestam a influência do tabagismo materno, mas concorda com a influência de antecedentes maternos sobre a IgE (MICHEL *et al*, 1980; OWNBY *et al*, 1991). Entretanto, o estudo de MICHEL e colaboradores, segundo nossa análise criteriosa e também a de outros autores (MAGNUSSON, 1986; CRONER *et al*, 1982) não se sustenta, a começar pelo reduzido número de apenas 16 RN de mães fumantes em uma amostra total de tão somente 86 RN, nos quais foram testados a IgE.

Em relação aos antecedentes alérgicos paternos, a única diferença estatística encontrada, entre médias de IgE dos grupos *certamente* e *provavelmente alérgicos*, não se sustenta em fundamento biológico; portanto, este achado deve ser ignorado.

Na análise de antecedentes alérgicos maternos, também encontramos pelo menos uma questão de difícil entendimento, que é o fato do grupo de mães *provavelmente alérgicas*, determinar menor influência sobre os níveis de IgE, que o grupo de mães *possivelmente alérgicas*, o qual, em tese, seria de menor poder discriminatório na classificação do *status* alérgico materno. Assumimos que, em alguns casos, a classificação em possível ou provável, neste *score*, pode ter sido confundida, embora tenhamos seguido todos os fundamentos metodológicos sugeridos em outros estudos.

De qualquer forma, o importante é verificar que, quando comparados os grupos que nos permitem certificar maior eficiência na classificação, ou seja a comparação de *certamente alérgicas* com *não alérgicas*, encontramos diferença estatisticamente significativa, semelhante à relatada na literatura. Esta influência dos antecedentes maternos teria inclusive fundamento genético (COOKSON & HOPKIN, 1988; COOKSON *et al*, 1989; YOUNG *et al*, 1992). Nos estudos citados, os autores relatam estreita correlação entre a hereditariedade transmitida pela mãe aos filhos, referente à possibilidade de desenvolvimento de doenças alérgicas, e o *locus* cromossomial 11q.13. Outros estudos, entretanto, não conseguiram reproduzir estes achados (LYMPANY *et al*, 1992; SHIRAKAWA *et al*, 1992).

Explorando um pouco mais nossos resultados (tabela 15), verificamos que, mesmo pequenas quantidades de cigarro, consumidas durante a gravidez, influenciaram de modo estatisticamente significativa os níveis de IgE no cordão umbilical. Entretanto, é certo que, como pode ser verificado em nossos resultados,

consumir 20 ou mais cigarros ao dia, foi sem duvida muito mais deletério ao concepto, sob a ótica do aumento da imunoglobulina estudada. Depreende-se desta análise que, a fim de não prejudicar as condições de desenvolvimento fetal, não é suficiente que as gestantes diminuam o número de cigarros consumidos por dia, mas que abandonem definitivamente este hábito, pelo menos durante a gravidez.

Esta afirmação é possível porque estudamos também os níveis de IgE em RN de 40 mulheres, fumantes antes de iniciar a gestação, que abandonaram este vício ao saber que estavam grávidas, ou no máximo no primeiro trimestre da gravidez. Esta análise revelou, de forma surpreendente, que, neste grupo, o comportamento da IgE foi estatisticamente semelhante àquele dos RN de mães classificadas como não fumantes.

Também surpreendente foi a observação de que, quando comparamos o comportamento da IgE em RN, neste grupo de 40 mães ex-fumantes, com os RN daquelas mulheres fumantes, mesmo de quantidades tão pequenas quanto apenas 1 a 5 cigarros por dia, verificamos que havia diferença com significância estatística nas médias de IgE, o que nos permite afirmar, de forma ainda mais enfática, a necessidade do abandono do tabagismo durante toda a gravidez, a fim de se eliminar este fator deletério ao pleno desenvolvimento do concepto.

Embora encontremos estudos que sugerem o abandono do tabagismo na gravidez (MAGNUSSON, 1986; WEITZMAN *et al*, 1990; MITCHEL *et al*, 1993), nenhum deles demonstrou, ao mesmo tempo, tanto o efeito maléfico do tabagismo, quanto o efeito benéfico do seu abandono na gravidez, como o fizemos.

Se a literatura médica concorda com a afirmação de que as doenças alérgicas, sobretudo aquelas que acometem as vias respiratórias altas (rinite alérgica) ou baixas (asma brônquica), têm de fato aumentado a prevalência nos últimos anos (SEARS & BEAGLEROLE, 1987; BURNEY *et al*, 1990; HUNT *et al*, 1993; PAULOZZI *et al*, 1986; SLY, 1989; GERGEN & WEISS, 1990; WEISS & WAGENER, 1990); se o tabagismo materno, como fator de risco para doenças alérgicas, tem sido cada vez mais enfatizado como uma das principais causas daquele aumento (BURNEY *et al*, 1993); se o reconhecimento de que a IgE, no cordão umbilical, continua sendo um dos principais meios de identificar crianças de maior risco para o desenvolvimento de alergias respiratórias (CRONER, 1992) - então, a partir destas evidências e de nossos achados, é possível afirmar, que, em nosso meio o tabagismo materno na gravidez, determinando elevação da IgE no cordão umbilical, influencia negativamente o conceito, impondo-lhe maior chance de desenvolver alergias durante a vida, mormente na primeira infância.

Devemos estimular a mulher grávida a abandonar o vício pelo menos durante a gravidez. Uma criança com antecedentes maternos de alergia, nascida com IgE elevada, deveria ser afastada, durante os primeiros anos de vida, das condições ambientais que aumentam o número de alergenos respiratórios.

Abandonar o tabagismo é claramente aconselhável em qualquer momento, mas especialmente durante a gravidez e os primeiros anos de vida das crianças, quando cada cigarro afeta não apenas as mães, mas também seus filhos (MITCHEL *et al*, 1993).

Esta frase, por si só, encerraria a discussão; entretanto as evidências diretas e indiretas dos efeitos do tabagismo sobre a saúde, ou melhor sobre a doença humana, mormente para o concepto, e para as crianças no início de suas vidas, nos remete a uma maior reflexão.

A mesma sociedade, que se diz amadurecida para as questões ambientais e capaz de articular grandes movimentos populares, em defesa de árvores, mangues, animais em extinção e contra a emissão de poluentes industriais, continua, de forma insensata, a poluir-se com o tabaco e a promover, no caso específico das fumantes grávidas, uma condição imprópria ao desenvolvimento do concepto, que é a poluição do micro-ambiente intra-uterino.

7. CONCLUSÕES.

A partir do presente estudo, dentro dos limites em que foi proposto e do contexto clínico-epidemiológico em que foi realizado, pode-se concluir que:

1. Nossos resultados demonstraram que o tabagismo materno está associado a níveis elevados de IgE no sangue do cordão umbilical.
2. A abolição do tabagismo durante a gravidez, permitiu observar a eliminação deste efeito.

ABSTRACT.

Objective: To determine the influence of maternal smoking in cord serum IgE levels of newborn.

Design: This is a prospective, individual, contemporary, controlled and observational study.

Setting: The study was developed in an university maternity (Maternidade Carmela Dutra of The Federal University of Santa Catarina, Florianópolis, Brazil).

Sample: Four hundred and ninety-two newborns and their parents were studied.

Methods: IgE was determined in cord serum of all newborns by using an enzymatic assay technique (Abbott IgE EIA, Chicago, USA). Parents of the newborns were assessed by a structured questionnaire with questions on history of parents' allergy, maternal smoking, socioeconomic factors, etc. Multiple variance analysis was used to determine the effect of three independent variables (maternal

smoking, maternal allergies and paternal allergies) on newborn cord serum IgE levels. Significance was accepted p value was less than 0,05.

Results: Parents' history of allergies was higher among mothers. 132 mothers (26,82%) smoked before the pregnancy , 93 (18,90%) persisted smoking through the pregnancy and one started smoking in the third trimester of pregnancy. Newborns from mothers with undoubted allergies had a higher level of IgE in cord serum. Maternal smoking was the most important factor in determining the elevated levels of IgE in cord serum. Decreasing the tobacco intake during the pregnancy did not exclude the effects of maternal smoking on newborn IgE levels. Newborns from mothers that stopped smoking during the pregnancy had similar levels of IgE, as compared with nonsmokers' mothers.

Conclusion: Our results demonstrated that maternal smoking is related to high IgE levels in cord serum of the newborns. The abolition of smoking throughout the pregnancy can prevent this effect.

ANEXO I

Inquerito nosológico / manifestações alérgicas	NUMERO:	
NOME DA MÃE/PAI:		
1.a) tem eczema atópico, dermatite eczematosa em superfície flexora ou face ?	Sim ()	Não ()
b) Outras localizações ?	Sim ()	Não ()
c) Tem apresentado problemas sérios de pele	Sim ()	Não ()
d) Consultou médico pelo problema ?	Sim ()	Não ()
e) Foi medicado pelo problema ?	Sim ()	Não ()
f) Fez testes alérgicos ?	Sim ()	Não ()
g) Qual o resultado do teste ?	pos. ()	neg. ()
h) Faz uso de medicação anti-alérgica ?	Sim ()	Não ()
i) Foi receitado por médico ?	Sim ()	Não ()
2.a) Tem urticária ?	Sim ()	Não ()
b) Sabe a causa ?	Sim ()	Não ()
c) Os sintomas são severos ?	Sim ()	Não ()
d) Consultou médico ?	Sim ()	Não ()
3.a) Tem sintomas alérgicos alimentares ? (Vomita após comer ovos, edemacia lábios)	Sim ()	Não ()
b) Os sintomas são severos ?	Sim ()	Não ()
c) Consultou médico ?	Sim ()	Não ()
d) necessitou ser medicado / hospitalizado ?	Sim ()	Não ()
4.a) Quando resfriado apresenta broncoespasmo, tosse seca severa, dificuldade respiratória em pelo menos 3 vezes ? (excluir tosse pré-existente)	Sim ()	Não ()
b) Os sintomas são severos ? (Dificultam o sono, as atividades)	Sim ()	Não ()
c) Consultou médico ?	Sim ()	Não ()
d) Foi medicado ? hospitalizado ?	Sim ()	Não ()
5.a) Tem apresentado dificuldade para respirar, com sibilos e tosse, fora de período gripal ?(ASMA)	Sim ()	Não ()
b) Se "Sim", qual a causa?.....		
c) Consultou médico ?	Sim ()	Não ()
d) Foi medicado ? hospitalizado ?	Sim ()	Não ()
6.a) Tem apresentado problemas alérgicos oculares? (Hiperemia conjuntival, coceira, lacrimejamento)	Sim ()	Não ()
b) Se "Sim", qual a causa ?		
c) Os sintomas são severos ?	Sim ()	Não ()
d) Consultou médico ?	Sim ()	Não ()
e) Se "Sim", qual medicação prescrita?.....		

ANEXO II

DATA: / / NÚMERO

Nome Mãe: Idade: Cor:
Enderêço: R: N:
Bairro: Cidade :
Anos de estudo formal: anos Profissão:
Renda familiar:SMCR\$US\$

Inquérito sobre tabagismo: aplicado às mães.

É fumante ? Sim () Não ()
Há quanto tempo ?anos
Quantidade de cigarros/dia - antes de gravidezcig/dia
 No início da gravidez.....cig/dia
 Nos últimos 4 mesescig/dia

Durante a gravidez: Parou ()
 Diminuiu ()
 Aumentou ()
 Não Alterou ()

Tem consciência do efeito do cigarro para sua saúde? Sim() Não ()
E sobre a saúde do recém-nascido ? Sim() Não ()

Dados relativos ao pai:

Nome: Idade: Cor:
Profissão:
Anos de estudo formal:
Renda familiar:SMCR\$US\$

ANEXO III

Fernando Osni Machado
Mestrado em Medicina Interna
Hospital Universitário-UFSC
Florianópolis - SC

Ilmo. Sr. Dr. Hamilton Vasconcelos
MD. Diretor da Maternidade Carmela Dutra
Sr. Diretor.

Como aluno do curso de mestrado em Medicina Interna do Departamento de Clínica Médica do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, tenho a obrigação regimental de realizar uma dissertação para conclusão do curso.

Como há muito me interessa a questão ambiental, mormente no que se refere aos efeitos do tabagismo sobre a saúde de seres humanos, pretendo estudar o(s) possível(ais) efeito(s) deste hábito no organismo humano, desde tão precoce quanto no período gestacional. Para tal propósito, realizei projeto de pesquisa, que objetiva analisar os níveis séricos de imunoglobulina E (IgE) no sangue do cordão umbilical de recém-natos. Como a IgE pode ser considerada um relativo marcador de agressão ao feto ainda no micro-ambiente intra-uterino, acreditamos que encontraremos entre os filhos de mães fumantes maiores níveis séricos desta imunoglobulina.

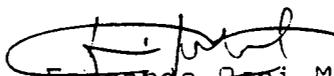
Sabedores que as doenças alérgicas também constituem fatores que contribuem para a maior produção de IgE nos recém-natos, realizaremos entrevistas com os pais e mães, visando identificar aqueles com antecedentes destas doenças, pois do contrário estaríamos diante de um importante "confounder", que desqualificaria os achados.

Como pode ser observado, em momento algum do estudo estaremos intervindo sobre os recém-natos ou sobre seus pais, uma vez que o sangue será colhido do cordão umbilical no momento do parto, e os pais serão apenas entrevistados. Ratificamos ainda que, conscientes do momento psicológico em que se encontram pais e mães nesta ocasião, respeitaremos seus direitos individuais e somente aqueles que não considerarem inoportuna a entrevista serão questionados.

Certos de que esta informações são suficientes para a avaliação desta direção e da comissão de ética solicitamos sua atenção no sentido de autorização para realização da coleta de dados.

Em anexo estamos enviando a cópia do projeto, e caso haja qualquer dúvida poderá contactar-nos pelos fones 319150, 351340 ou 319192.

Atenciosamente.


Fernando Osni Machado
Mestrando da UFSC

Handwritten notes:
P. Clínica Médica
ferrari
22/10/93

Handwritten note:
bundo

Handwritten note:
11/10/83

Handwritten note:
efe da
tricie

Handwritten note:
20/10/83

Handwritten note:
11/10/83

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ABDI, S., EVANS, M.J., COX, R.A. et al. Inhalation injury to traqueal epithelium in an ovine model of cotton smoke exposure. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 142:1436-1439, 1994.

ASHAD, S.H., STEVENS, M. & HIDE, D.W. The effect of genetic and environmental factors on the prevalence of allergic disorders at the age of two years. *Clin. Exp. Allergy*, 23:504-511, 1993

BARBEE, R.A., HALONEN, M., KALTENBORN, W.T. et al. Longitudinal study of respiratory symptoms in a community population sample: Correlations with smoking, allergen skin-test reactivity, and serum IgE. *Chest*, 99:20-26, 1991.

BARBEE, R.A., HALONEN, M., LEBOWITZ, M., et al. Distribution of IgE in a community population sample: correlations with age, sex, and allergen skin test reactivity. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 68(2):106-111, 1981

- BAZARAL, M., ORGEL, H.A. & HAMBURGER R.N. IgE levels in normal infants and mothers and an inheritance hypothesis. *J. Immunol.*, 107:794-801, 1971.
- BERG, T. & JOHANSSON, S.G.O. IgE concentrations in children with atopic diseases. *Int. Arch. Allergy*, 36:219-232, 1969.
- BRINCAS, S.M. & DA SILVA, A.P.B. Hábito de fumar na gestação e seus efeitos sobre o concepto. Florianópolis: Curso de Medicina da UFSC, 1990. 47p. (Trabalho de conclusão do curso de graduação em medicina, da UFSC).
- BURNEY, P.G.J., CHINN, S., & RONA, R.J. Has the prevalence of asthma increased in children ? Evidence from the national study of health and growth. 1973-1986. *Br. Med. J.*, 300:1306-1310, 1990.
- BURNEY, P.G.J., BLUMENTHAL, M., BOUSQUET, J. et al. Evidence for an increase in atopic disease and possible causes. *Clin. Exp. Allergy*, 23:484-492, 1993.
- BURROWS, B., MARTINEZ, F.D., HALONEN, M., et al. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl. J. Med.*, 320:271-277, 1989.
- BUTLER, N.R., GOLDSTEIN, H. & ROSS E.M. Cigarette smoking in pregnancy: Its influence on birth weight and perinatal mortality. *Br. Med. J.*, 2:127-130, 1972.
- CALL, R.S., SMITH, T.F., MORRIS, E. et al. Risk factor for asthma in inner city children. *J. Pediatr.*, 121:862-6, 1992.
- CANDEIAS, N.M.F. Fumo durante a gestação: Aspectos educativos de um problema comportamental. *Rev. Saúde Publ.*, 13:244-253, 1979.

- COMSTOCK, G.W., & SHAH F.K. Low birth weight and neonatal mortality rate related to maternal smoking and socioeconomic status. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 111:53-59, 1971.
- COOKSON, W., SHARP, P.A., FAUX, J. et al. linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rhinitis and chromosome 11q. *Lancet*, i:1292-5, 1989.
- COOKSON, W.O.C.W., & HOPKIN, J.M. Dominant inheritance of atopic immunoglobulin-E responsiveness. *Lancet*, 1:86-88, 1988.
- CRONER, S. Prediction and detection of allergy development: Influence of genetic and environmental factors. *J. Pediatr.*, 121:S58-S63, 1992.
- CRONER, S., & KJELLMAN, N-I.M. Atopic disease in preadolescent: An evaluation of questionnaires, association with cord blood IgE and month of birth. *Pediatr. Allergy Immunol.*, 2:135-140, 1991.
- CRONER, S., KJELLMAN, N-I.M., ERIKSSON, B. et al. IgE screening in 1701 newborn infants and the development of atopic disease during infancy. *Arch. Dis. Child.*, 57:364-368, 1982.
- CUMMINGS, S.R.; STRULL, W.; NEVITT, M.C. et al. Planning the measurements: Questionnaire. In: HULLEY, S.B.; CUMMINGS, S.R. (Eds.). *Design Clinical Research: An Epidemiological Approach*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1988. p.42-52.
- DOLL, R.A. & HILL, A.B. Tobacco smoking and its relationship with lung cancer. *Br. Med. J.*, 1:1451, 1954.

- DONABEDIAN, H., ALLING, D.W. & GALLIN, J.I. Levamisole is inferior to placebo in the hyperimmunoglobulin E recurrent-infection (Job's) syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 307:290-292, 1982.
- DUFF, A.L., POMERANS, E.S., GELBER, L.E. et al. Risk factor for acute wheezing in infants and children: Viroses, passive smoking, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics*, 92:535-540, 1993.
- ELIOPOULOS, C., KLEIN, J., PHAN, M.K. et al. Hair concentrations of nicotine and cotinine in woman and their newborn infants. *J.A.M.A.*, 271(8):621-623, 1994.
- ERNSTER, V.L. Mixed messages for woman: a social history of cigarette smoking and advertising. *N. Y. State J. Med.*, 85:335-340, 1985.
- FEDRICK, J., ALDERMAN, E.D. & GOLDSTEIN, H. Possible teratogenic effect of cigarette smoking. *Nature*, 231:530-531, 1971.
- FINKLEA, J.F., HASSELBLAD, U., RIGGAN, W. et al. Cigarette smoking and haemagglutinin inhibition response to influenza after natural disease and immunization. *Am. Rev. Resp. Dis.*, 104:368-369, 1971.
- FRANKLOWSKI, B.L., WEAVER, S.O. & SEKER-WALKER RH. Advising parents to stop smoking: Pediatricians' and Parents' attitudes. *Pediatrics*, 91:296-300, 1993.
- GERGEN, P.J. & WEISS K.B. Changing patterns of asthma hospitalization among children. *J.A.M.A.*, 264:1688-1692, 1990.
- GOODMAN, J.W. Função e estrutura das imunoglobulinas. In: STITES, D.P. & TERR, A.I. eds. *Imunologia Básica*, Rio de Janeiro: Prentice-Hall do Brasil Ltda, 1992;p.85-94.

- HADLER, S.C. & MARGOLIS, H.S. Hepatitis B immunization: vaccine types, efficacy, and indications for immunization. *In: REMINGTON, J.S. & SWARTZ, M.N. eds. Current Clinical Topics in Infectious Diseases. Vol. 12. Boston: Blackwell Scientific, 1992:p.282-308.*
- HALONEN, M., BARBEE, R.A., LEBOWITZ, M.D. et al. An epidemiologic study of the interrelationships of total serum immunoglobulin E, allergy skin test reactivity, and eosinophilia. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 69:221-228, 1982.
- HANRAHAN, J.P., TAGER, I.B., SEGAL, M.R. et al. Effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 145:1129-1135, 1992.
- HELMS, P.J. Wheezing infants. *Clin. Exp. Allergy*, 24:97-99, 1994.
- HENNINGFIELD, J.E. *Tudo sobre drogas: nicotina*. São Paulo, Nova Cultural, 1988. 83p.
- HOLT, P.G. & KEAST, D. Environmentally induced changes in immunological function: acute and chronic effects of inhalation of tobacco smoke and other atmospheric contaminants in man and experimental animals. *Bacter. Rev.*, 41:205-206, 1977.
- HOWELL, W.M. HLA immunogenetics and specific IgE responses to allergens. *Clin. Exp. Allergy*. 24:401-404, 1994.
- HUANG, S.K. & MARSH, D.G., Genetics of allergy. *Ann. Allerg.*, 70:347-359, 1993.

- HUNT, L.W., SILVESTEIN, M.D., REED, C.E. et al. Accuracy of the death certificate in a population-based study of asthmatic patients. *J.A.M.A.*, 269:1947-1952, 1993.
- ISHIZAKA, K., ISHIZAKA, T. & HORNBROOK, M.M. Physico-chemical properties of human reaginic antibody. IV. Presence of a unique immunoglobulin as a carrier of reaginic activity. *J. Immunol.*, 97:75-85, 1966.
- ISHIZAKA, T. Analysis of triggering events in mast cells for immunoglobulin E mediated histamine release. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 67:90-95, 1981.
- JAAKKOLA, M.S., JAAKKOLA, J.J.K., ERNST, P. et al. Ventilatory lung function in young cigarette smokers: A study of susceptibility. *Eur. Respir. J.*, 4:643-650, 1991.
- JANOFF, A. Elastases and emphysema: current assesment of the protease antiprotease hypothesis. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 132:417-433, 1985.
- JOHANSSON, S.G.O. In vitro diagnosis of reagin-mediated allergic diseases. *Allergy*, 33:292-298, 1978.
- JOHANSSON, S.G.O. Raised levels of a new immunoglobulin class (IgND) in asthma. *Lancet*, 2:951-953, 1967.
- JOHANSSON, S.G.O., BENNICH, H. & WIDE L. A new class of immunoglobulin in human serum. *Immunology*, 14:265-272, 1968.
- JUHLIN, L., JOHANSSON, S.G.O. & BENNICH, H. Immunoglobulin E in dermatoses. *Arch. Derm.*, 100:12-16, 1969.
- KELLY, J., MATHEWS, K.A. & O'CONOR, M. Smoking in pregnancy: effects on mother and fetus. *Br. J. Obstet. Gynecol.*, 91:111-117, 1984.

- KIKKAWA, Y., KAMIMURA, K. & HAMAJIMA, T. Thymic alymphoplasia with hyper-IgE globulinemia. *Pediatrics*, 51:690-696, 1973.
- KJELLMAN, N-I.M. & CRONER, S. Cord blood IgE determination for allergy prediction - A follow-up to seven years of age in 1651 children. *Ann. Allergy*, 53:167-171, 1984.
- KJELLMAN, N-I.M. Predictive value of high IgE levels in children. *Acta Paediat. Scand.*, 65:465-471, 1976.
- KJELLMAN, N-I.M., JOHANSSON, S.G.O. & ROTH, A. Serum IgE levels in health children quantified by a sandwich technique (PRIST). *Clin. Allergy*, 6:51-59, 1976.
- KLINE, J., STEIN, Z.A., SUSSER, M. et al. Smoking: A risk factor for spontaneous abortion. *N. Engl. J. Med.*, 297:793-796, 1977.
- KRAMER, M. Intrauterine growth and gestational duration determinants. *Pediatrics*, 80:502-511, 1987.
- LEBOWITZ, M.D. & HOLBERG, C.J. Effects of parental smoking and other risk factors on the development of pulmonary function in children and adolescents. *Am. J. Epidemiol.* 128(3):589-597, 1988.
- LEUNG, R. & JENKINS, M. Asthma, allergy and atopy in southern Chinese school students. *Clin. Exp. Allergy*, 24:353-358, 1994.
- LI, C.Q., WINDSOR, R.A., PERKINS L. et al. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine validated smoking reduction during pregnancy. *J.A.M.A.*, 269:1519-1524, 1993.

- LYMPANY, P., WELSH, K.I., COCHRANE, G.M., et al. Genetic analysis of the linkage between chromosome 11q and atopy. *Clin. Exp. Allergy*, 22:1085-1092, 1992
- MAGNUSSON, C.G.M., Maternal smoking influences cord serum IgE and IgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 78:898-904, 1986.
- MAK, H. JOHNSTON, P., ABBEY H. et al. Prevalence of asthma and health service utilization of asthmatic children in an inner city. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 70:367-372, 1982.
- MALLOY, M.H., KLEINMAN, J.C., LAND, G.H. et al. The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *Am. J. Epidemiol.*, 128:46-55, 1988.
- MARTINEZ, F.D. Diminished lung function as a predisposing factor for wheezing respiratory illness in infants. *N. Engl. J. Med.*, 219:112-117, 1988.
- MARTINEZ, F.D., ANTOGNONNI, G., MACRI, F. et al. Parental smoking enhances bronchial responsiveness in nine year old children. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 138:516-523, 1988.
- MARTINEZ, F.D., CLINE, M. & BURROWS, B. Increased incidence of asthma in children of smoking mothers. *Pediatrics*, 89:21-26, 1992.
- MICHEL, F.B., BOUSQUET, J., GREILLIER, P. et al. Comparison of cord blood immunoglobulin E concentrations and maternal allergy for the prediction of atopic diseases in infancy. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 65:422-430, 1980.
- MIGAS, O.D. The lipid effects of smoking. *Am. Heart. J.*, 115:272-283, 1988.

- MILLER, D.L., HIRVINEN, T. & GITLIN, D. Synthesis of IgE by the human conceptus. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 52:182-188, 1973.
- MITCHEL, E.A., TAYLOR, B.J. & FORD, R.P.K., Four modifiable and other major risk factor for cot death: The New Zealand Study. *J. Paediatr. Child. Health*, 28:S3-S8, 1992.
- MITCHEL, E.A., TAYLOR, B.J., FORD, M.B. et al. Smoking and the sudden infant death syndrome. *Pediatrics*, 91:893-896, 1993.
- MOFFATT, M.F., SHARP, P.A., FAUX, J.A. et al. Factors confounding genetic linkage between atopy and chromosome 11q. *Clin. Exp. Allergy*, 22:1046-1051, 1992.
- MONTEFORT S., DJUKANOVIC, R., HOLGATE, S.T. et al. Ciliated cell damage in the bronchial epithelium of asthmatics and non-asthmatics. *Clin. Exp. Allergy*, 23:185-189, 1993.
- MONTEFORT, S., HERBERT, C.A., ROMINSON, C. et al. The bronchial epithelium as a target for inflammatory attack in asthma. *Clin. Exp. Allergy*, 22:511-520, 1992.
- National Health Interview Surveys, 1965-1991. Data compiled by the office on smoking and Health, Centers for Disease Control and Prevention, 1993.
- NEDDENRIEP, D., MARTINEZ, F.D. & MORGAN, W.J. Respiratory physiology in children, Boston: Academy Press, 1992. *In: Congress of American Thoracic Society. Poster/Symposium/Monday, 8:15-10:15 am/Saloon G, Boston Marriott Copley Place Hotel. 1992.*
- NOBLE, R.C. & PENNY, B.B. Comparison of leucocyte count and function in smoking and non-smoking young men. *Infect. Immunity*. 12:550-552, 1975.

- O'CONNOR, R.O., ZEIGER, R.S. & MELLON, M. The occurrence of falsely elevated IgE concentrations in cord blood due to contamination with maternal blood. *New Engl. Reg. Allergy Proc.*, 5:149-151, 1984.
- O'HEHIR, R.E. & LAMB, J.R. Strategies for modulating immunoglobulin E synthesis. *Clin. Exp. Allergy*, 22:7-10, 1992.
- OWNBY, D.R. Environmental factors versus genetic determinants of childhood inhalant allergies. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 86:279-287, 1990.
- OWNBY, D.R., JOHNSON, C.C., & PETERSON, E.L. Maternal smoking does not influence cord serum IgE or IgD concentrations. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 88:555-560, 1991.
- PAGANELLI, R., RAMADAS, D., LAYWARD, L. *et al.* Maternal smoking and cord blood immunity function. *Clin. Exp. Immunol.*, 36:256-259, 1979.
- PARKER, S.R., MELLINS, R.B. & SOGN, D.D. Asthma education: A national strategy. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 140:848-853, 1989.
- PATTERSON, R., FINK, J.N., & PRUZANSKY, J.J. Serum immunoglobulin E in pulmonary allergic aspergillosis. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 49:98-99, 1972.
- PAULOZZI, L.J., COLEMAN, J.J. & BUIST, S. A Recent increase in asthma mortality in the northwestern United States. *Ann. Allergy*, 56:392-395, 1986.
- PIERCE, J.P., LEE, L. & GILPIN, EA. Smoking initiation by adolescent girls, 1944 through 1988. *J.A.M.A.*, 271:608-611, 1994.
- PINHEIRO, C.E.A. Peso ao nascer na espécie humana: Um enfoque multifatorial. Porto Alegre, UFRGS, 1989. 214 p. Dissertação (Mestrado em Genética) - Universidade Federal do Rio Grande do Sul, 1989.

- PIZZICHINI, E., Asma em adultos: Grau de conhecimento sobre sua doença, Florianópolis: UFSC, 1993. 97p. Dissertação (Mestrado em Medicina Interna) Universidade Federal de Santa Catarina, 1993.
- PRYOR, W.A. Cigarette smoke and the involvement of free radical reactions in chemical carcinogenesis. *Br. J. Cancer*, 55(Suppl VIII):19-23, 1987.
- RANTAKALLIO, P. Relationship of maternal smoking to morbidity and mortality of the child up the age of five. *Acta Paediatr. Scan.*, 67:621-631, 1978.
- RONA, R.J., GULLIFORD, M.C., & CHINN, S. Effects of prematurity and intrauterine growth on respiratory health and lung function in childhood. *Br. Med. J.*, 306:817-820, 1993.
- SALVAGGIO, J.E. Allergic Rhinitis. In: WYNGAARDEN, J.B., SMITH, L.H. & BENNETT, C.B. eds. , Philadelphia: W.B. Saunders, 1992. Cap.246. p.414-417.
- SAVANAT, T., THAMMAPALERD, N., JAROONVESMA, N. et al. Total serum IgE level in patients with amoebic liver abscess and other parasitic infections. *Southeast Asian Med. Pub. Hlth.*, 8:149-154, 1977.
- SEARS, M.R., & BEAGLEHOLE, R. Asthma morbidity and mortality: New Zealand. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 80:383-388, 1987.
- SEARS, M.R., BURROWS, B., FLANNERY, E.M. et al. Relation between airway responsiveness and serum IgE in children with asthma and in apparently normal children. *N. Engl. J. Med.*, 325:1067-1071, 1991.

- SEXTON, M., HEBEL, J.R. & FOX, N.L. Postpartum smoking. San Francisco, 1985. International Conference on Smoking and Reproductive Health; October 15-17, 1985 .
- SIMPSON, W.J., A preliminary report on cigarette smoking and the incidence of prematurity. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 73:808-815, 1957.
- SKOBELOFF, E.M., SPIVEY, W.H., ST. CLAIR, S.S. et al. The influence of the age and sex on asthma admissions. *JAMA.*, 268:3437-3440, 1992.
- SLY, M.R., Mortality from asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 84(4):421-434, 1989.
- STEMPEL, D.A., CLYDE JR, W.A., HENDERSON, F.W. et al. Serum IgE levels and clinical of respiratory illnesses. *J. Pediatr.*, 97:185-190, 1980.
- STRACHAN, D.P., ANDERSON, H.R., LIMB, E.S., et al. A national survey of asthma prevalence, severity, and treatment in Great Britain. *Arch. Dis. Child.*, 70:174-178, 1994.
- TAYLOR, B., & WADSWORSTH, J. Maternal Smoking during pregnancy and lower respiratory tract illness in early life. *Arch. Dis. Child.*, 62:786-791, 1987.
- THOMAS, W.R., HOLT, P.G. & KEAST, D. Effects of cigarette smoking on primary and secondary humoral response of mice. *Nature*, 243:240-241, 1973.
- THOMAS, W.R., HOLT, P.G. & KEAST, D. Recovery of immune system after cigarette smoking. *Nature*, 248:358, 1974.

VIDAL, C., QUINTELA, A.G., MILLÁN, I. et al. Serum IgE liver cirrhosis.

Contrasting results in alcoholic and non-alcoholic patients. *Clin. Exp.*

Allergy, 24:540-548, 1994.

WALDMANN, T.A., POLMAR, S.H. & BALESTRA, S.T. Immunoglobulin E

in immunologic deficiency diseases. II. Serum IgE concentration of patients

with acquired hypogammaglobulinemia, thymoma, and

hypogammaglobulinemia, myotonic dystrophy, intestinal lymphangiectasia

and Wiskott-Aldrich syndrome. *J. Immunol.*, 109:304-310, 1972.

WARNER, J.A., MILES, E.A., JONES, A.C., et al. Is deficiency of interferon

gamma by allergen triggered cord blood cells a predictor of atopic eczema ?

Clin. Exp. Allergy, 24:423-430, 1994.

WEISS, K.B., & WAGENER D.K. Changing patterns of asthma mortality:

Identifying target populations at high risk. *J.A.M.A.*, 264:1683-1687, 1990.

WEISS, K.B., GERGEN, P.J. & CRAIN, E.F. Inner-city asthma: The

epidemiology of an emerging US public health concern. *Chest*, 101(S):362-

367, 1992.

WEITZMAN, M., GORTMAKER, S. & SOBOL, A. Maternal smoking and

behavior problems of children. *Pediatrics*, 90:342-349, 1992.

WEITZMAN, M., GORTMAKER, S., WALKER, D.K. et al. Maternal smoking

and childhood asthma. *Pediatrics*, 85:505-511, 1990.

WINDSOR, R.A. An application of the PRECEDE model for planning and

evaluating health education methods for pregnant mothers. *Hygie.*, 5:38-43,

1986.

- WITTIG, H.J., BELLOIT, J., DE FILLIPPI, I. et al. Age-related serum immunoglobulin E levels in health subjects and in patients with allergic disease. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 66:305-313, 1980.
- WOOLCOCK, A.J. Worldwide differences in asthma prevalence and mortality. Why is asthma mortality so low in USA? *Chest*, 90:40-45, 1986.
- WOOLCOCK, A.J., GREEN, W. & ALPERS, M.P. Asthma in a rural highland area of Papua New Guinea. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 123:565-567, 1981.
- WOOLF, C.R. & ZAMEL, N. The respiratory effects of regular cigarette smoking in woman. *Chest*, 78:707-713, 1980.
- YOUNG, R.P., DEKKER, J.W., WORDSWORTH, B.P. et al. HLA-DR and HLA-DP genotypes and immunoglobulin E responses to common major allergens. *Clin. Exp. Allergy*, 24:431-439, 1994.
- YOUNG, R.P., SHARP, P.A., LYNCH, J.R. et al. Confirmation of genetic linkage between atopic IgE responses and chromosome 11q.13. *J. Med. Genet.*, 29:236-8, 1992.
- YOUNG, S., LE SOUËF, P.N., GEELHOED, G.C. et al. The influence of family history of asthma and parental smoking on airway responsiveness in early infancy. *N. Engl. J. Med.*, 324:1168-73, 1991.
- ZETTERSTRÖM, O., NORDVAL, S.L., BJÖRKSTÉN, B., HALSTEDT, S. & STELANDER, M. Increased IgE antibody in rats exposed to tobacco smoke. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 75:594-598, 1985.
- ZHONG, N.S. Atopic disease in the chinese community. *Clin. Exp. Allergy*, 24:297-298, 1994.

ZIMMERMAN, C. 120 good things about tobacco. *Tobacco Reporter*, July:56-58,1993



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL. (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

DEFESA PÚBLICA DE DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

No dia quinze de maio de mil novecentos e noventa e cinco, às 09:00 horas, no Auditório do Centro de Ciências da Universidade Federal de Santa Catarina, o aluno do Curso de Pós-Graduação (Mestrado) em Medicina Interna - **FERNANDO OSNI MACHADO**, submeteu-se à defesa de sua Dissertação de Mestrado intitulada "**TABAGISMO MATERNO E IgE NO CORDÃO UMBILICAL**", ocasião em que foram emitidos os seguintes conceitos pela Banca Examinadora:

NOME		CONCEITO
Prof. Gabriel Israel Filho		<u>A</u>
Prof. Mário Rigatto		<u>A</u>
Prof. Edelson Flávio Moratto		<u>A</u>
Prof. Alberto Chterpensque		<u>A</u>
CONCEITO FINAL:		<u>A</u>

Florianópolis, 15 de maio de 1995.


Prof. Gabriel Israel Filho
Presidente da Comissão Examinadora



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
CAMPUS UNIVERSITÁRIO - TRINDADE - CAIXA POSTAL 476
CEP 88.040-900 - FLORIANÓPOLIS - SANTA CATARINA
TEL. (0482) - 34.1000 - TELEX: 0482 240

ATA DE DEFESA DE DISSERTAÇÃO

CANDIDATO: FERNANDO OSNI MACHADO

A partir das 09:00 horas do dia quinze de maio de mil novecentos e noventa e cinco, no Auditório do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Santa Catarina, a Comissão Examinadora, constituída pelos Professores Gabriel Israel Filho, Mário Rigatto, Edelson Flávio Moratto, Alberto Chterpensque e Antônio César Cavallazzi como suplente, procedeu ao exame da Dissertação de Mestrado apresentada pelo Dr. FERNANDO OSNI MACHADO, intitulada "TABAGISMO MATERNO E IgE NO CORDÃO UMBILICAL". Após explanação feita pelo candidato, o mesmo foi argüido pela Comissão Examinadora, sendo *APROVADO* com os seguintes conceitos, nos termos da Resolução 005/CEPE/94 e Regimento Interno do Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna.

NOME: ASSINATURA: CONCEITO

Prof. Gabriel Israel Filho A

Prof. Mário Rigatto A

Prof. Edelson Flávio Moratto A

Prof. Alberto Chterpensque A

CONCEITO FINAL: A

Florianópolis, 15 de maio de 1995.


Prof. Gabriel Israel Filho
Presidente da Comissão Examinadora